

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044387**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.23**

(21) Номер заявки  
**201992781**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.05.21**

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 475/00** (2006.01)

---

(54) **ИНГИБИТОРЫ G12C KRAS И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **62/509,629**

(32) **2017.05.22**

(33) **US**

(43) **2020.04.01**

(86) **PCT/US2018/033714**

(87) **WO 2018/217651 2018.11.29**

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

(72) Изобретатель:  
**Лэнмэн Брайан Алан, Чэнь Цзянь,  
Рид Энтони Б., Си Виктор Дж., Лю  
Лунбинь, Копески Дэвид Джон, Лопес  
Патрисия, Вурц Райан Пол, Нгуйен  
Томас Т., Букер Шон, Нисимура  
Нобуко, Шин Йоунгсоок, Тамайо  
Нурия А., Аллен Джон Гордон, Аллен  
Дженнифер Ребекка (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2015054572**

---

(57) В данном документе предусмотрены ингибиторы G12C KRAS, их фармацевтически приемлемые соли, атропизомеры, фармацевтическая композиция на их основе и способы их применения. Такие ингибиторы являются применимыми для лечения ряда нарушений, включая рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак легкого.

---

**B1**

**044387**

**044387**

**B1**

### Область техники

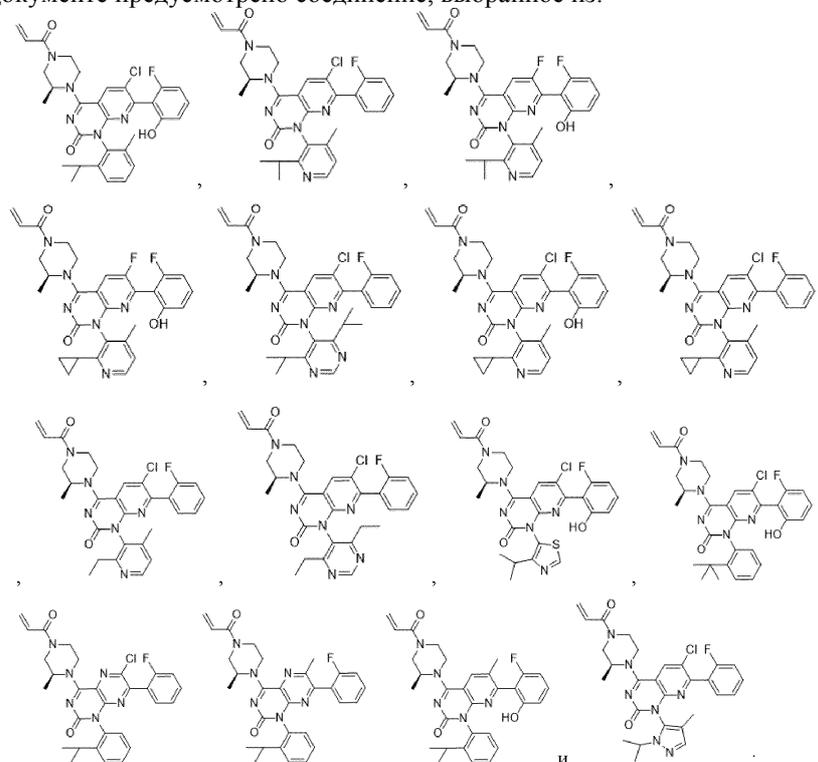
В данном документе предусмотрены ингибиторы G12C KRAS, их фармацевтически приемлемые соли, атропизомеры, фармацевтическая композиция на их основе и способы их применения. Такие ингибиторы являются применимыми для лечения ряда нарушений, включая рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак легкого.

### Уровень техники

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

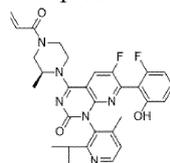
### Краткое описание

В данном документе предусмотрено соединение, выбранное из:

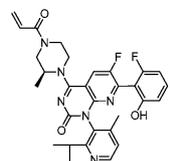


или его фармацевтически приемлемая соль.

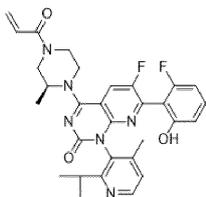
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой

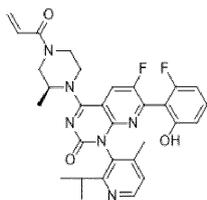


В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 1 соединения



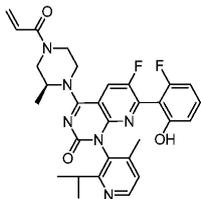
соответствующего изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 2 соединения



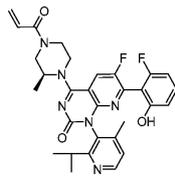
соответствующего изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен атропоизомер 1 соединения



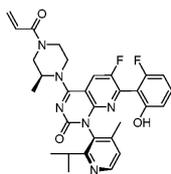
соответствующий изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен атропоизомер 2 соединения

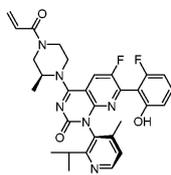


соответствующий изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

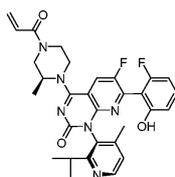
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представляет собой



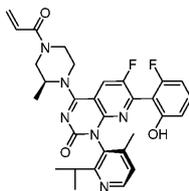
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен *in vitro* способ ингибирования KRAS G12C в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением по изобретению или композицией по изобретению.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или композиции по изобретению.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак аппендикса, рак эндометрия, рак желудка, рак тонкой кишки, рак полости носа, рак желчных протоков или рак кожи.

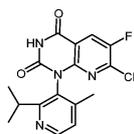
В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой рак поджелудочной железы.

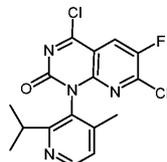
В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой колоректальный рак.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак опосредован G12C-мутацией KRAS.

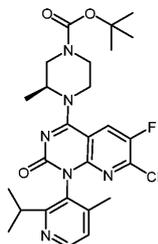
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



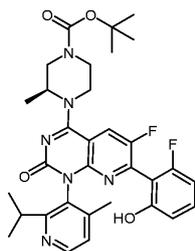
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



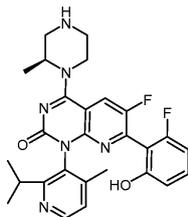
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



### Подробное описание Определения

В данном документе применяются следующие аббревиатуры и сокращения.

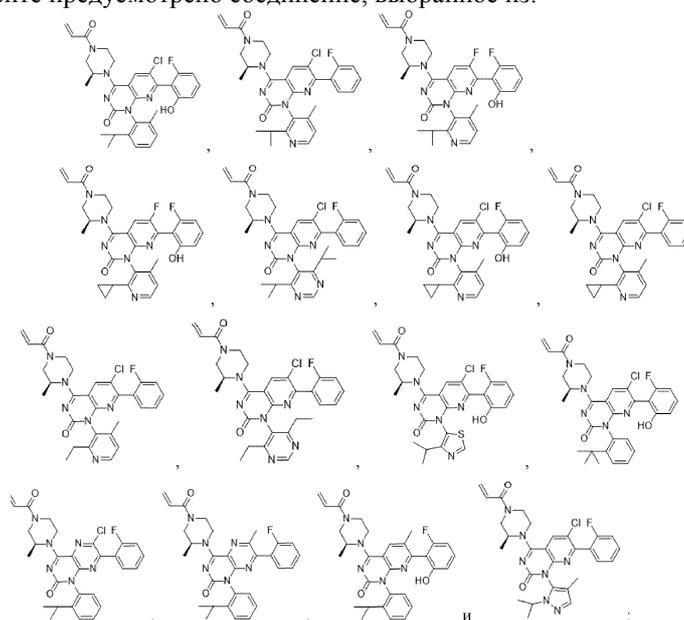
AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	трет-бутилоксикарбонил
срме	циклопентилметилловый эфир
DCE	1,2-дихлорэтан
DABCO	1,4-дизабицикло[2.2.2]октан
DCM	дихлорметан
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв или экв. или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил

Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
г	грамм
ч.	час
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
iPr	изопропил
iPr <sub>2</sub> NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
реагент Лоуссона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дигиоксо-1,3,2,4-дигидрофосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дигидро-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR <sub>3</sub> , SiR <sub>3</sub> , B(OR) <sub>2</sub> )
мг	миллиграмм
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллитий
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·DCM	[1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PR или PG или защ. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBTU	<i>N, N, N', N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(бензотриазол-1- ил)урония тетрафторборат
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TEA или Et <sub>3</sub> N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет

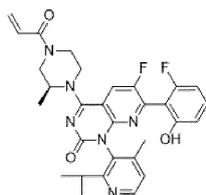
Использование форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте осуществления описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное.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

В данном документе предусмотрено соединение, выбранное из:

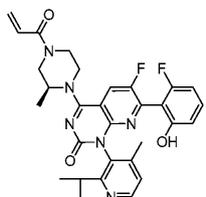


или его фармацевтически приемлемая соль.

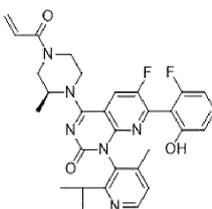
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой

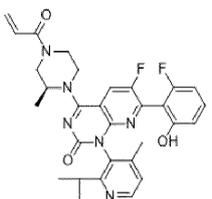


В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 1 соединения



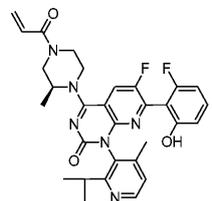
соответствующего изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 2 соединения



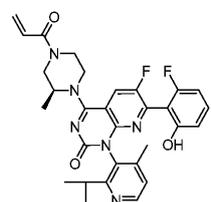
соответствующего изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен атропоизомер 1 соединения



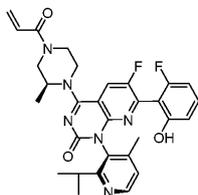
соответствующий изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен атропоизомер 2 соединения

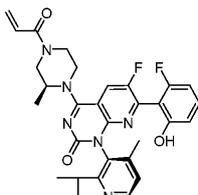


соответствующий изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10.3 МПа (103 бар).

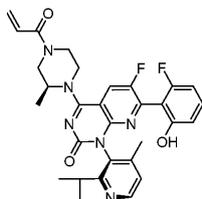
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представляет собой



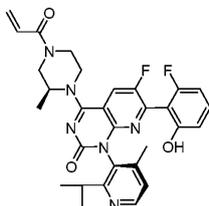
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен *in vitro* способ ингибирования KRAS G12C в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением по изобретению или композицией по изобретению.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или композиции по изобретению.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак аппендикса, рак эндометрия, рак желудка, рак тонкой кишки, рак полости носа, рак желчных протоков или рак кожи.

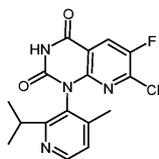
В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой рак поджелудочной железы.

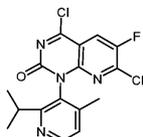
В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак представляет собой колоректальный рак.

В другом варианте осуществления способа лечения рака у субъекта рак опосредован G12C-мутацией KRAS.

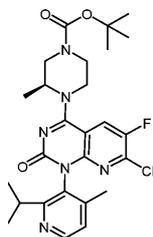
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



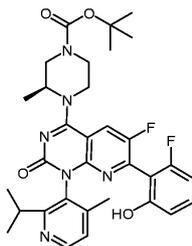
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



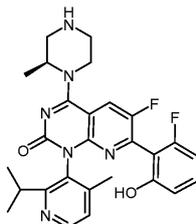
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой



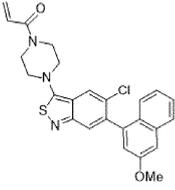
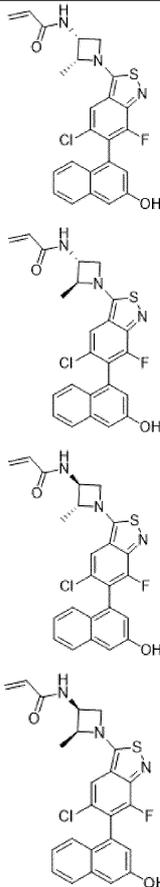
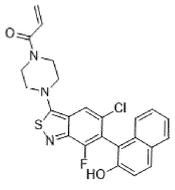
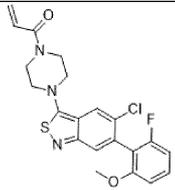
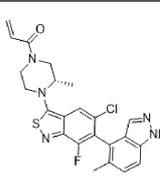
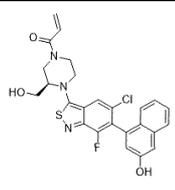
В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, где указанное соединение представляет собой

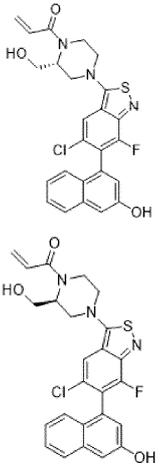
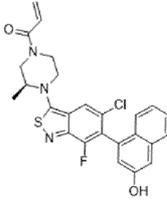
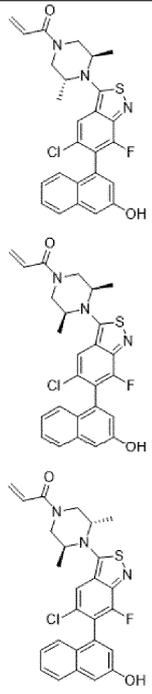
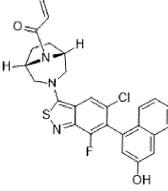
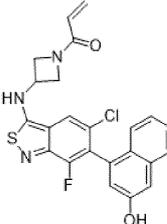
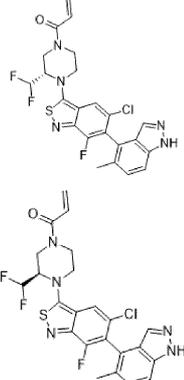


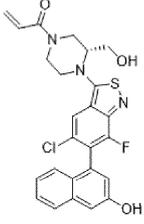
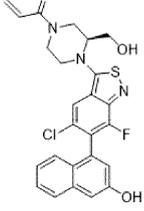
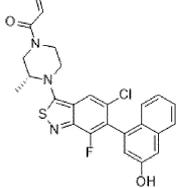
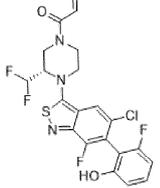
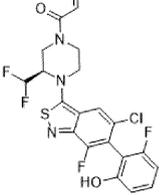
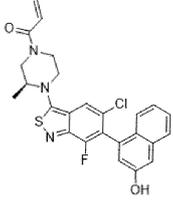
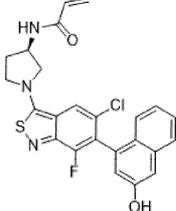
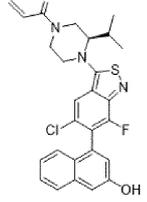
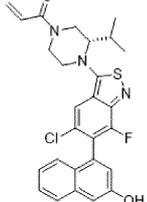
Следующие примеры 1-11 помечены с использованием системы классификации, в которой первое число относится к способу, применяемому для синтеза соединения, второе число является идентификационным номером, а третье число, если оно присутствует, относится к порядку элюирования соединения в хроматографическом способе разделения. Если третье число отсутствует, соединение представляет собой отдельное соединение или смесь изомеров. В примерах 12-53 используют систему классификации, в которой первое число представляет собой идентификационный номер, а второе число, если оно присутствует, относится к порядку элюирования соединения в хроматографическом способе разделения. Если второе число отсутствует, соединение представляет собой отдельное соединение или смесь изомеров. Последовательная нумерация примеров прерывается, и определенные номера примеров намеренно опускаются из-за соображений форматирования. "-" означает, что не было внесено никаких изменений или нет записей в соответствующем поле. Конкретно предусмотренные соединения включают соединения, перечисленные в табл. 1 и 1(a).

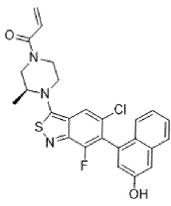
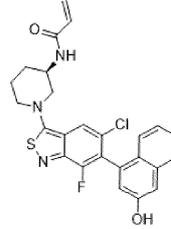
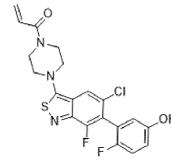
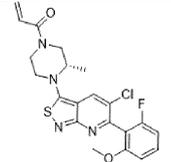
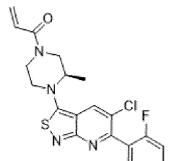
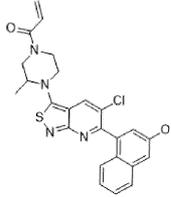
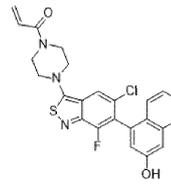
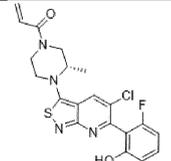
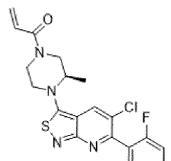
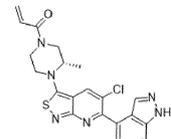
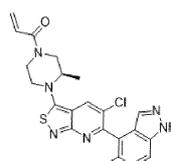
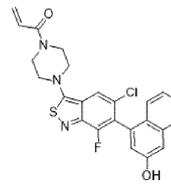
Таблица 1

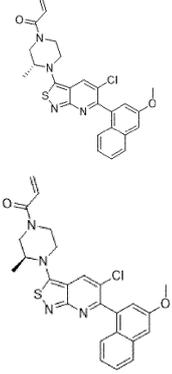
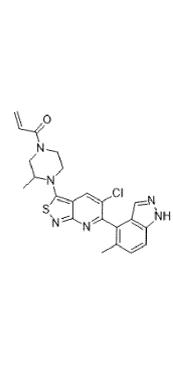
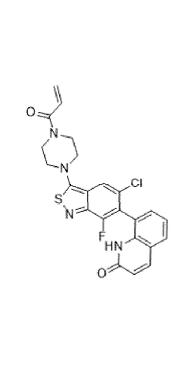
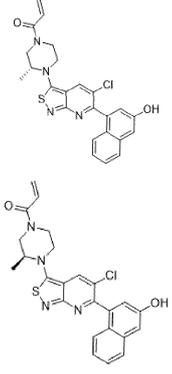
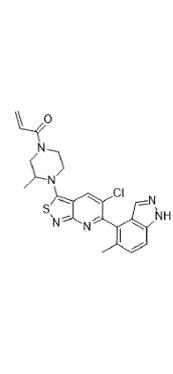
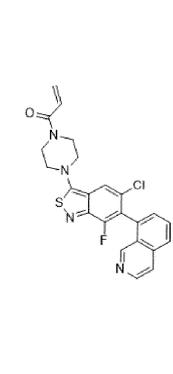
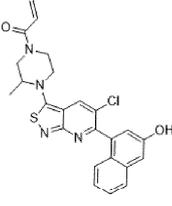
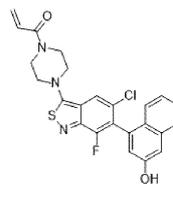
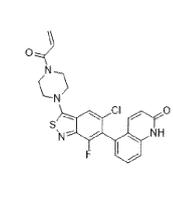
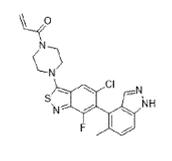
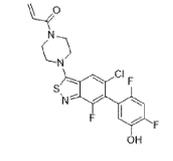
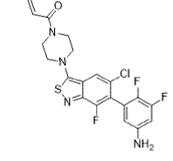
№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	
1-3		1-8		1-13	

I-4		I-9		I-14	
I-5		I-10		I-15	

1-16		1-19-2		2-7	
1-17		1-20		2-8	

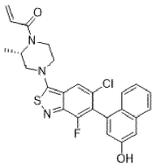
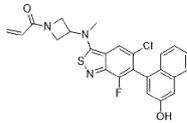
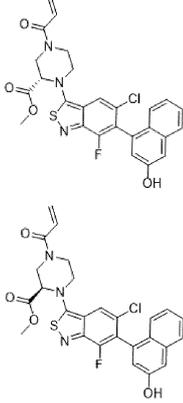
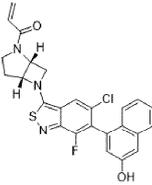
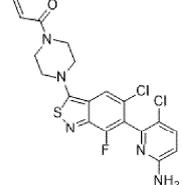
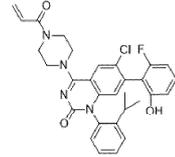
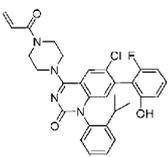
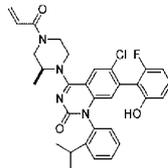
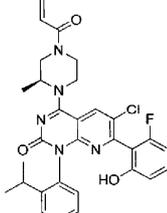
1-18	 	1-21		2-9	 
1-19		1-22		2-10	 

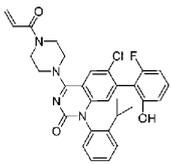
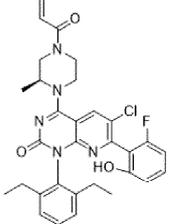
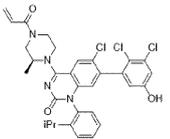
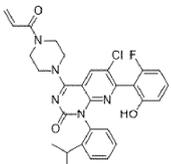
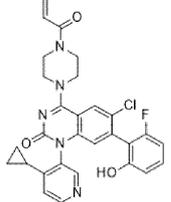
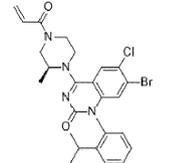
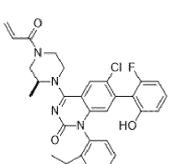
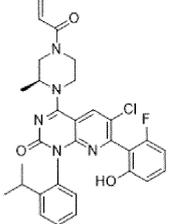
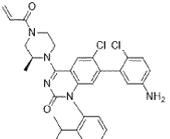
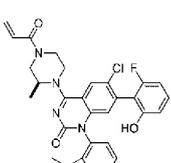
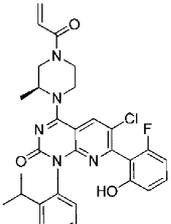
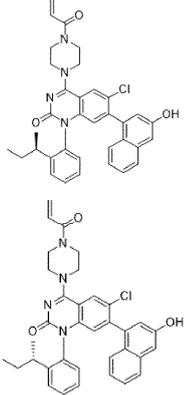
1- 19-1		1-23		1-28	
2-2	 	2-5- 2		3-1-1	
2-3	 	2-6	 	3-1-2	

2-4		2-6-1		3-2	
2-5		2-6-2		3-3	
2-5-1		3-1		3-4	
3-5		3-10		3-15	

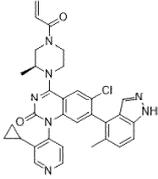
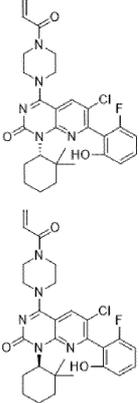
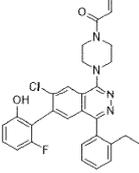
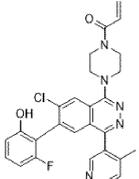
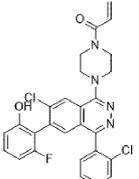
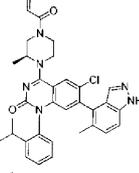
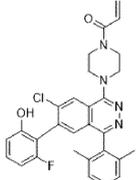
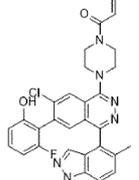
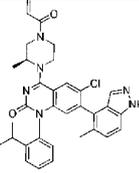
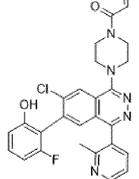
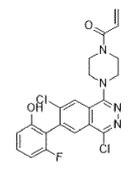
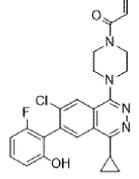
3-6		3-11		3-16	
3-7		3-12		3-17	
3-8		3-13		3-18	
3-9		3-14		3-19	
3-20		3-25		4-5	

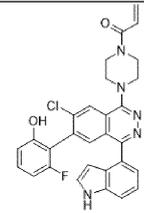
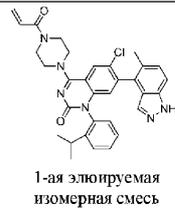
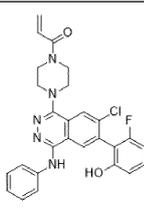
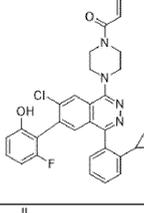
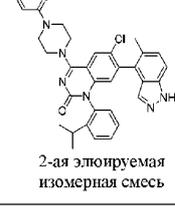
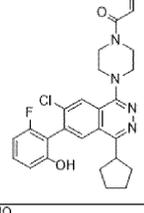
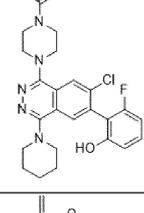
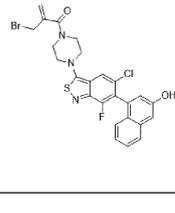
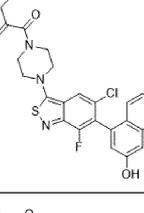
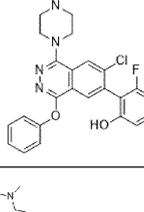
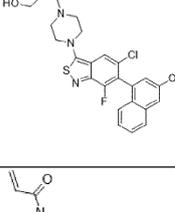
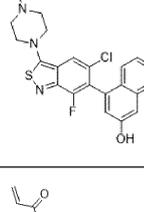
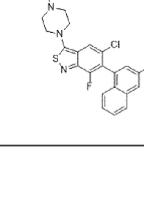
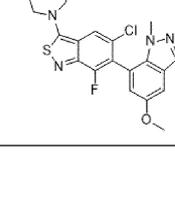
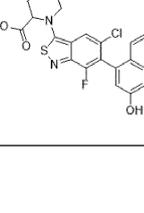
3-21		4-1		4-6	
3-22		4-2		4-7	
3-23		4-3		4-8	
3-24		4-4		4-9	
5-1		5-6		6-2	
5-2		5-7		7-1	
5-3		5-8		7-2	

5-4		5-9		7-3	
5-5		6-1		8-1	
8-1-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	8-3-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	8-6-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>

8-1- 2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	8-4		9-1	
8-2		8-5		9-2	
8-3		8-6		9-3	
8-3- 1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	8-6- 1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	9-4	

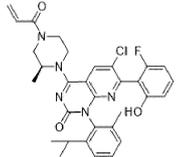
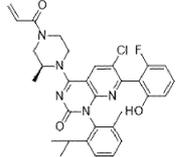
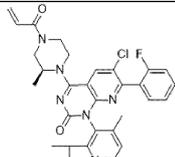
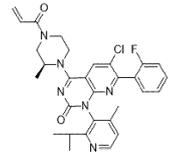
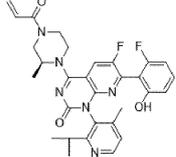
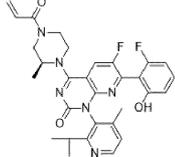
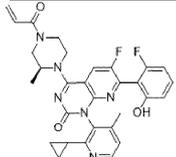
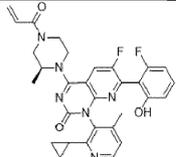
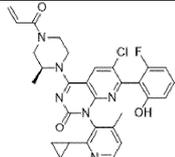
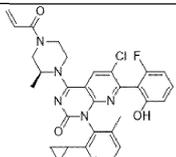
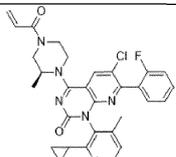
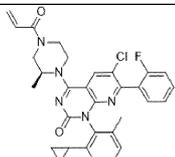
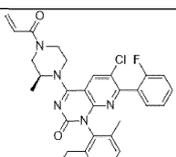
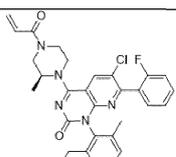
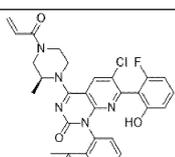
9-5		9-10		10-1	
9-6		9-11		10-2	
9-7- 2	 2-й элюируемый изомер	9-12		10-3	
9-7- 1	 1-й элюируемый изомер	9-13		10-4	

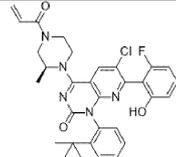
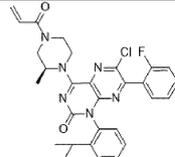
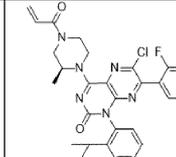
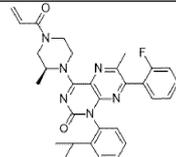
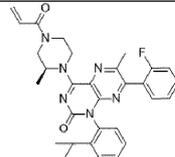
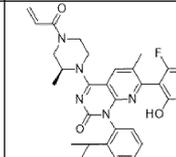
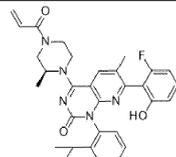
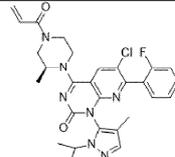
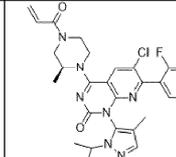
9-9		9-14		10-5	
10-6		10-11		11-2-1	 1-ая элюируемая изомерная смесь
10-7		10-12		11-2-2	 2-ая элюируемая изомерная смесь
10-8		10-13		12	

10-9		11- 1-1	 1-ая элюируемая изомерная смесь	13	
10- 10		11- 1-2	 2-ая элюируемая изомерная смесь	14	
15		18-2		20	
16		18-3		21	
17-1		19-1		22	

17-2		19-2		23	
18-1		19-3		24	
25		30		35	
26		31		36	
27		32		37	
28		33		38	
29		34		Н. д.	Н. д.

Таблица 1(а)

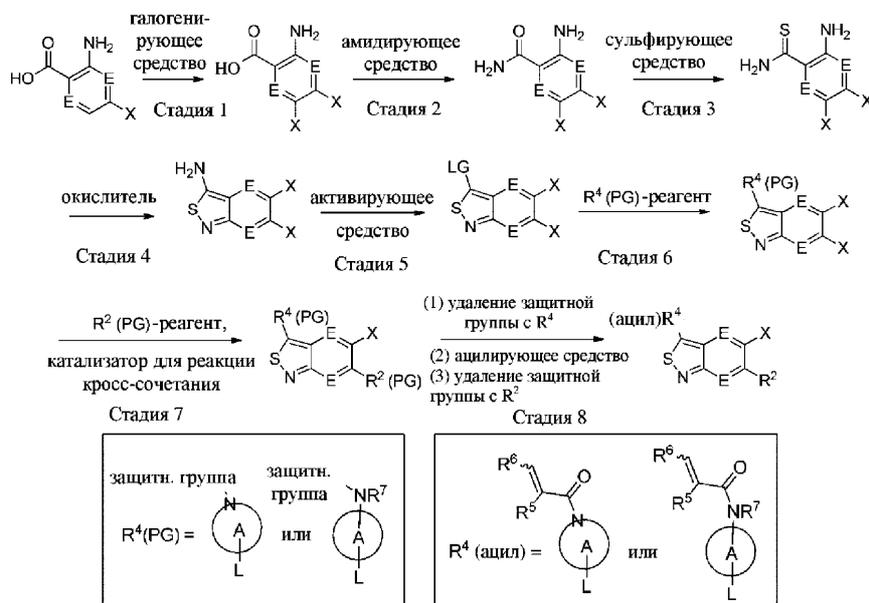
№ прим	Химическая структура	№ прим	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура
39-1	1-й элюируемый изомер 	39-2	2-й элюируемый изомер 	40-1	1-й элюируемый изомер 
40-2	2-й элюируемый изомер 	41-1	1-й элюируемый изомер 	41-2	2-й элюируемый изомер 
42-1	1-й элюируемый изомер 	42-2	2-й элюируемый изомер 	44-1	1-й элюируемый изомер 
44-2	2-й элюируемый изомер 	45-1	1-й элюируемый изомер 	45-2	2-й элюируемый изомер 
46-1	1-й элюируемый изомер 	46-2	2-й элюируемый изомер 	49-1	1-й элюируемый изомер 

49-2		50-1		50-2	
	2-й энантиомерный изомер		1-й энантиомерный изомер		2-й энантиомерный изомер
51-1		51-2		52-1	
	1-й энантиомерный изомер		2-й энантиомерный изомер		1-й энантиомерный изомер
52-2		53-1		53-2	
	2-й энантиомерный изомер		1-й энантиомерный изомер		2-й энантиомерный изомер

Синтез раскрытых соединений.

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

Способ 1.



Способ синтеза 1.

Соединение формулы (I), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 1. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с галогенирующим средством на стадии 1 с образованием галогенированной ароматической или гетероароматической кислоты. Кислоту затем вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 2 с образованием амидного промежуточного соединения. Амидное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с сульфорирующим средством на стадии 3 с образованием тиамидного промежуточного соединения. Далее тиамидное промежуточное соединение вводят в реакцию с окислителем на стадии 4 с об-

разованием тиазольного кольца, как показано. Аминную группу тиазола затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Уходящую группу затем заменяют  $R^4$ -защищенной группой, как показано на стадии 6.  $R^2$ -фрагмент затем вводят на стадии 7 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего  $R^2$ -реагента (защищенно-го) с X-галогенидом в тиазольном промежуточном соединении. Затем, на стадии 8, обеспечивают снятие защиты с  $R^4$ -группы при соответствующих условиях в зависимости от применяемой защитной группы, затем  $R^4$ -группу ацилируют с введением акриламидного фрагмента, как показано, и, наконец, обеспечивают снятие защиты с  $R^2$ -группы. Соответствующие защитные группы и реагенты, предназначенные для удаления защитной группы, известны специалистам в данной области техники, например, как описано в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

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

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

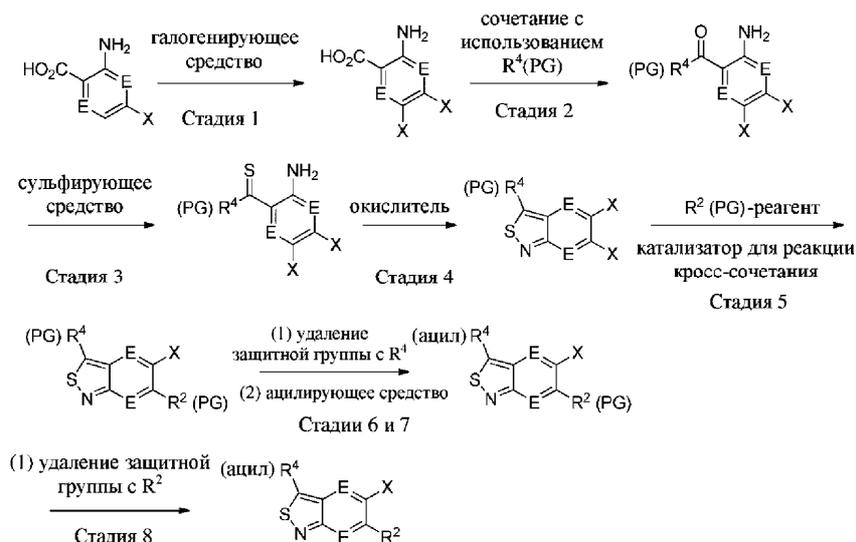
Предусмотренные сульфидирующие средства включают, без ограничения, серу, пентасульфид фосфора и реагент Лоуссона. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие сульфидирующие средства.

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

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

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

Способ 2.



Способ синтеза 2.

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

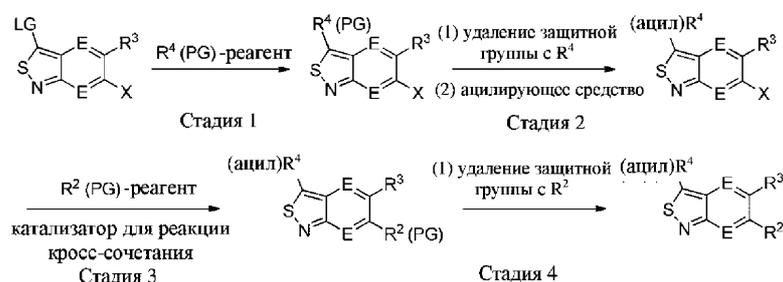
Способ 3.



Способ синтеза 3.

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

Способ 4.



Способ синтеза 4.

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

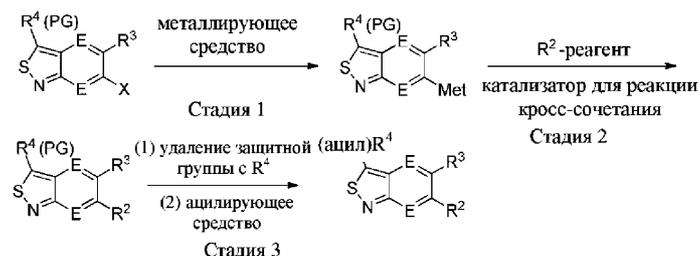
Способ 5.



Способ синтеза 5.

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

## Способ 6.

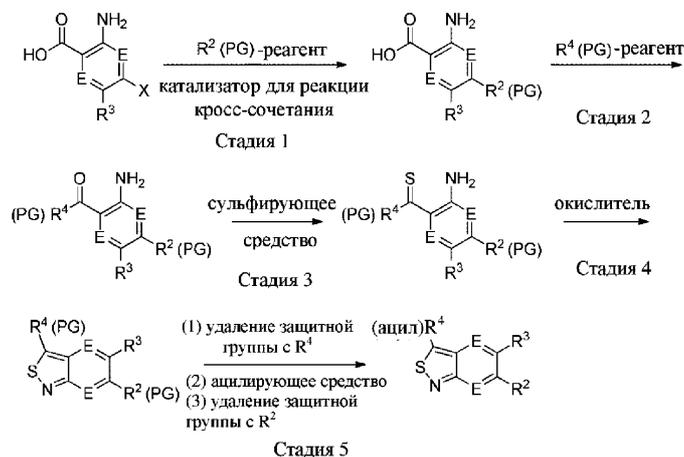


## Способ синтеза 6.

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

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

## Способ 7.

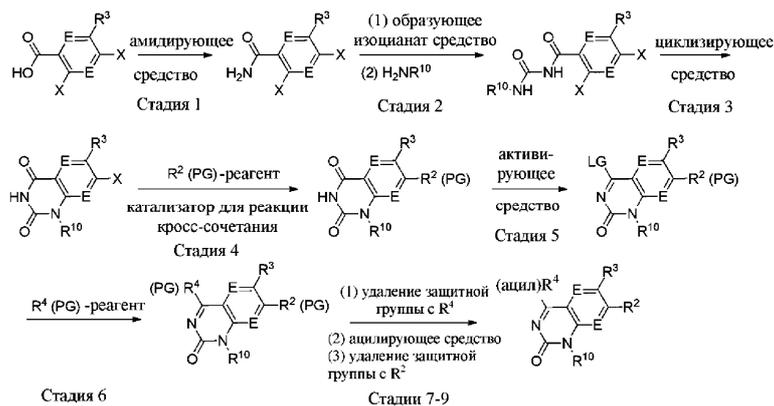


## Способ синтеза 7.

Способ 7 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. Сначала вводят  $\text{R}^2$ -фрагмент посредством осуществления реакции кросс-сочетания с X-галогенидом в ароматическом или гетероароматическом кислотном промежуточном соединении, показанном на стадии 1. Кислотный фрагмент затем вводят в реакцию с соответствующим  $\text{R}^4$ -реагентом (защищенным) в присутствии амидирующего средства на стадии 2.

Карбонильную группу кислотного производного затем превращают в тиокарбонильную группу на стадии 3 с применением сульфировющего средства. Тиокислотное производное затем вводят в реакцию с окислителем с образованием изотиазольного промежуточного соединения на стадии 4. Наконец, обеспечивают снятие защиты с  $\text{R}^4$ -группы и ее ацилируют с введением акриламидного фрагмента и обеспечивают снятие защиты с  $\text{R}^2$ -группы.

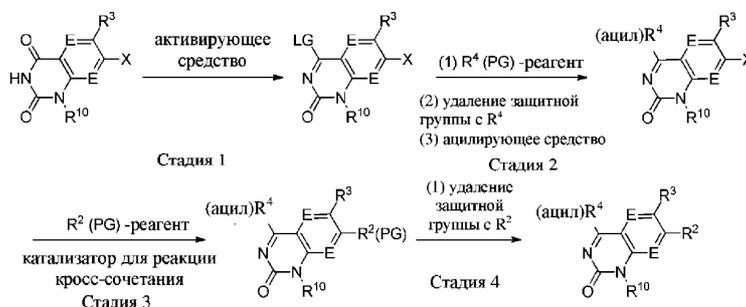
## Способ 8.



## Способ синтеза 8.

Соединение формулы (II), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 8. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 1 с образованием промежуточного соединения, представляющего собой первичный амид. Амид затем вводят в реакцию с образующим изоцианат реагентом и  $R^{10}$ -замещенным амином с образованием мочевинового промежуточного соединения. Предусмотренные образующие изоцианат средства включают оксалилхлорид, тионилхлорид и оксихлорид фосфора. Мочевинное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с циклизирующим средством на стадии 3 с образованием показанного хиназолиндионного кольца. Предусмотренные циклизирующие средства включают, без ограничения, основания, такие как гексаметилдисилазид калия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия и фосфазеновые основания.  $R^2$ -фрагмент затем вводят на стадии 4 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего  $R^2$ -реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионном промежуточном соединении. Оксогруппу хиназолиндиона затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Предусмотренные активирующие средства включают без ограничения, тионилхлорид, трифлатный ангидрид, оксихлорид фосфора и пентахлорид фосфора. Уходящую группу затем заменяют  $R^4$ -защищенной группой с образованием замещенного хиназолинона, как показано на стадии 6. Остальная последовательность: удаление защитной группы-ацилирование-удаление защитной группы, показанная на стадиях 7-9, аналогична стадии 8 в способе 1.

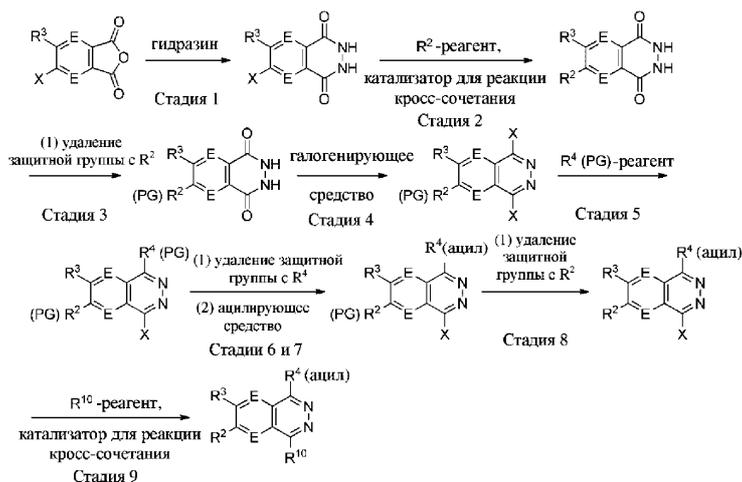
## Способ 9.



## Способ синтеза 9.

Способ 9 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хиназолиндиона превращают в уходящую группу на стадии 1. Стадия 2 предусматривает введение  $R^4$ -группы (защищенной), удаление защитной группы с  $R^4$ -группы и ацилирование свободной  $R^4$ -группы.  $R^2$ -группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего  $R^2$ -реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионном промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с  $R^2$ -группы.

## Способ 10.



## Способ синтеза 10.

Соединение формулы (V), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 10. Соответствующий ангидрид вводят в реакцию с гидразином с образованием фталазиндионного кольца, как показано на стадии 1.  $R^2$ -фрагмент вводят на стадии 2 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего  $R^2$ -реагента с X-галогенидом в хиназолиндионном промежуточном соединении. Затем на стадии 3 обеспечивают защиту  $R^2$ -группы. Фталазиндионное кольцо дважды галогенируют. Предусмотренное галогенирующее средство включает тионилхлорид, оксихлорид фосфора и оксалилхлорид. Одну из групп, представляющих собой галоген, затем

заменяют R<sup>4</sup>-защитенной группой с образованием замещенного фталазинового кольца, как показано на стадии 5. Затем на стадиях 6 и 7 обеспечивают снятие защиты с R<sup>4</sup>-группы при соответствующих условиях, в зависимости от применяемой защитной группы, и затем свободную R<sup>4</sup>-группу ацилируют с введением акриламидного фрагмента. На стадии 8 обеспечивают снятие защиты с R<sup>2</sup>. Наконец, R<sup>10</sup>-фрагмент вводят на стадии 9 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R<sup>10</sup>-реагента с X-галогенидом во фталазиновом промежуточном соединении.

Способ 11.



Способ синтеза 11.

Способ 11 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хинолиндииона превращают в уходящую группу на стадии 1. R<sup>4</sup>-группу (защитенную) вводят на стадии 2. R<sup>2</sup>-группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R<sup>2</sup>-реагента (защитенного) с X-галогенидом в хинолиндиионовом промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R<sup>4</sup>-группы и затем ее ацилируют на стадиях 4 и 5.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения.

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

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

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

ленат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

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

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

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

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

Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные вещества, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

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

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

почтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

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

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

Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т.п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

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

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

мощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

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

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

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

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

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

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

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

"Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или

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

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

Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг×5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг×100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 3 до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

Способы применения ингибиторов G12C KRAS.

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

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

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

щитовидной железы и рак желчных протоков.

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

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

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

Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например, номер доступа NP203524).

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эф-

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингиби-

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

Комбинированная терапия.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и адриамицин, а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевинины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, CasodexTM, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; ком-

пенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокпертин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, AVVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекатумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидид, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолкарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафурацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис-(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлуинин, ZD6126 или зосуквидар.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохимию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или около опухоли или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) может(могут) быть включен(включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы СОХ-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов СОХ-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP 0818442, публикации заявки на европейский патент EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, публикации заявки на европейский патент EP 1786785, публикации заявки на европейский патент № EP 1181017, публикации заявки на патент США № US20090012085, публикации заявки на патент США US5863949, публикации заявки на патент США US5861510 и публикации заявки на европейский патент EP 0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т.е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминолевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCEP, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, ВAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксифосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НИТ-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдрекломаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозида фосфат, экземе-стан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопроtein человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1a, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лэфлуномид, леногра-стим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопра-мид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропоз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антиtimoцитарные поликлональ-ные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2a, порфимер натрия, ралоксифен, ралтит-рексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонер-мин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, ти-мальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексет, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убени-мекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валру-бицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абаре-ликс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), этилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 иммуноген, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитарный макрофаговый колонистимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2,

ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-йод 131 (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок Р 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетраптомолибдат, талибластин, тромбозептин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004, US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает композицию по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся, без ограничения, полученные *in vitro* синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (IMC-C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как Vectibix (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например Tie2/Тек), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, В-FGF, антагонисты Tek (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрин ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к ерh-рецептору и/или антитела к эфрину или антигенсвязывающие участки (патенты США № 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, EPO 770622); пегаптанит октанатрия (Gilead Sciences, США); альфастатин (BioActa, Великобритания); М-PGA (Celgene, США, US 5712291); иломастат (Arriva, США, US 5892112); эмксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария);

2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); TLC ELL-12, (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-0148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070); технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-E (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Трипер, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (FujiSawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Vogean, Denmark); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США, и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN), (Lilly, США); CEP 7055, (Cephalon, США, и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе rBPI 21 и BPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN), (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Scripps Clinic and Research Foundation, США); цетуксимаб (INN), (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонский детский госпиталь, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонский детский госпиталь, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонский детский госпиталь, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca, Великобритания); ваталаниб (pINN), (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегалтаниб (Pinn), (Gilead Sciences, США); ксанторизол, (Yonsei University, Южная Корея); генноинженерная вакцина, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, США); SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин, (EntreMed, США); тропонин I, (Гарвардский университет, США); SU 6668 (SUGEN, США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипимод (pINN), (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Eisai, Япония); CYC 381 (Гарвардский университет, США); AE 941 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN), (Melmotte, США); ингибиторы HIF-1 альфа (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); A6 (Angstrom, США); KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Великобритания); EHT 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery, Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств, 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс, (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); АВТ 510 (Abbott, США); AAL 993 (Novartis, Швейцария); VEGI (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN, США); АВТ 518 (Abbott, США); YH16 (Yantai Rongchang, Китай); S-3APG (Бостонский детский госпиталь, США, и EntreMed, США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США); моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания, и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония); пролекарство комбретастанин А4 (Университет штата Аризона, США); хондроитиназа АС (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия); AGM 1470 (Гарвардский университет, США; Takeda, Япония, и ТАР, США); AG 13925 (Agouron, США); тетраио-молибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США), CV 247 (Ivy Medical, Великобритания); СКD 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN), (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN), (Genaera, США); RPI 4610 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); ХМР 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Pharmascoreia, США); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (Beth Israel Hospital, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия), (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Allegheny

Health, Education and Research Foundation, США).

Ингибиторы аутофагии включают, без ограничения, хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафилемицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги сAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни сAMP, такие как аденозин, LY204002, N<sup>6</sup>-меркаптопуририбозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают: эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносуаb, анцестим, AMG 102, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субериолианилдигидроаминовая кислота, вориностаб, LBH 589, ромидепсин, ACY-1215 и панобиностаб), ингибиторы mTog (например, темсилолимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Агау 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор P13K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор P13K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TGO2 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы ИКК, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNTO328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torg1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать, без ограничения, 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флазакор, флуоклоронид, флуметазон, флунизол, флуопинолон ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, флуорометолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон,

флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазол, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фураат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов AKT, ингибиторов TOR и иммунных терапевтических препаратов, включая средства, представляющие собой антитела к PD-1, антитела к PDL-1, антитела к CTLA4, антитела к LAG1 и антитела к OX40, агонисты GITR, клетки CAR-T и разновидности BiTE.

Ингибиторы EGFR включают, без ограничения, низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб (тарцева) и совсем недавно разработанный лапатиниб (тайкерб). См., например, Yan L., et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques, 2005; 39(4):565-8 и Paez J.G., et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science, 2004; 304(5676):1497-500.

Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/32881, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/31510, опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля, 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 99/35146, опубликованная 12 августа 1997 г.

ликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8(12):1599-1625.

Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, *Br. J. Cancer*, 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, *Cancer*, 77:639-645; Goldstein et al., 1995, *Clin. Cancer Res.* 1:1311-1318; Huang, S.M., et al., 1999, *Cancer Res.* 15:59(8):1935-40 и Yang, X., et al., 1999, *Cancer Res.* 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

Ингибиторы MEK включают, без ограничения, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 и PD-325901.

PI3K ингибиторы включают, без ограничения:

вортманнин, 17-гидроксивортманниновые аналоги, описанные в WO 06/044453,

4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в РСТ-публикациях № WO 09/036082 и WO 09/055730),

2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в РСТ-публикации № WO 06/122806),

(S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в РСТ-публикации № WO 2008/070740),

LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4Н-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem),

PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенол гидрохлорид, доступный от Axon Medchem),

PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метилен]-N,2-диметил-5-нитробензол-сульфоногидразид гидрохлорид, доступный от Axon Medchem),

PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил)никотинамид, доступный от Axon Medchem),

GDC-0941 бис-мезилат (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem),

AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]тиазолидин-2,4-дион, доступный от Axon Medchem), и

TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem),

XL-765 и XL-147.

Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

Ингибиторы АКТ включают, без ограничения, Akt-1-1 (ингибирует Akt1) (Barnett et al. (2005), *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005), *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004), *Br. J. Cancer*, 91, 1808-12); 1H-имидазо[4,5-с]пиридиниловые соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004), *J. Nutr.* 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифосин (например, мешает мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); эфир фосфатидилинозитола, липидные аналоги (например, Gills and Dennis (2004), *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97) и трицирибин (TCN или API-2 или NCI идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004), *Cancer Res.* 64, 4394-9).

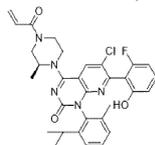
Ингибиторы TOR включают, без ограничения, ингибиторы, которые содержат AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролимус), RAD001 (эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапа-логи, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)рапамицин (также называемый ABT578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05/005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патентах США № 5118677, 5118678, 5100883, 5151413, 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136,

WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфорсодержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4Н-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

Иммунные терапевтические препараты включают, без ограничения, средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40. Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., Blood, 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al., международная заявка № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых прямо включен посредством ссылки в данном документе. Включают: Yervoy™ (ипилимумаб) или тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TAC1), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумумаб (к CTLA-4). Иммунные терапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

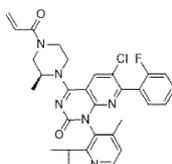
Агонисты G1TR включают, без ограничения, слитые белки G1TR и антитела к G1TR (например, бивалентные антитела к G1TR), такие как белок слияния G1TR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, PCT-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к G1TR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, PCT-публикации № WO 2011/028683, PCT-публикации № WO 2013/039954, PCT-публикации № WO 2005/007190, PCT-публикации № WO 2007/133822, PCT-публикации № WO 2005/055808, PCT-публикации № WO 99/40196, PCT-публикации № WO 2001/03720, PCT-публикации № WO 99/20758, PCT-публикации № WO 2006/083289, PCT-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и PCT-публикации № WO 2011/051726.

В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



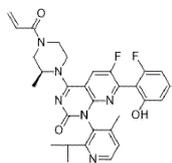
или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

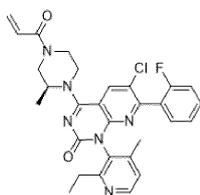
В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой





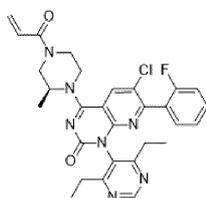
тически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



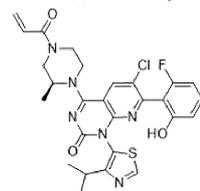
или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



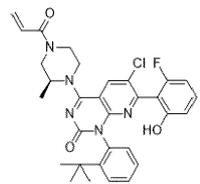
или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

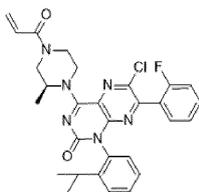
В некоторых вариантах осуществления соединения, характеризующееся структурой



или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, мо-

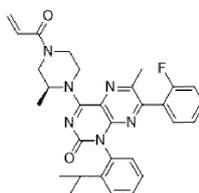
ноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся структурой



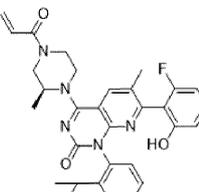
или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся структурой



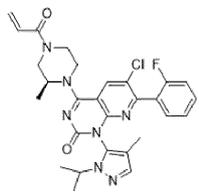
или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся структурой



или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся структурой



или его стереоизомер, его атропоизомер, его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество дополнительного фармацевтически активного соединения, например цитарабина, ингибитора протеасомы, такого как карфилзомиб или опрозомиб, ингибитора BCl-2, такого как венетоклак, ингибитора MCl-1, такого как AMG-176, моноклонального антитела, такого как даратумумаб, и иммуномодулирующего лекарственного средства на основе имида (IMiD), такого как талидомид, леналидомид, помалидомид и апремиласт.

Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, рас-

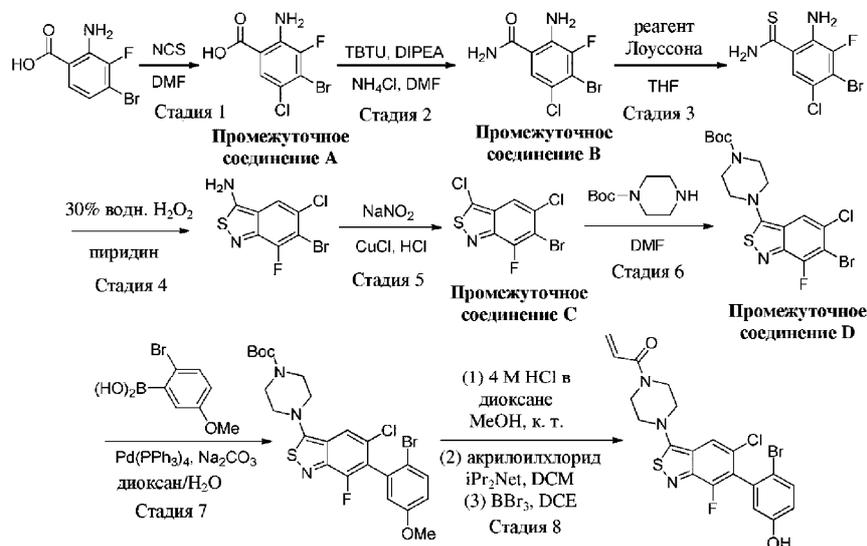
крытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят одновременно или раздельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

### Примеры

#### Способ 1.

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



Стадия 1. 2-Амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойная кислота (промежуточное соединение А).

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,69 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,48-7,23 (2H, br s).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -119,70 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 270,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамид (промежуточное соединение В).

Хлорид аммония (1,10 г, 20,6 ммоль) и диизопропилэтиламин (5,13 мл, 29,5 ммоль) последователь-

но добавляли к смеси 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (промежуточное соединение А, 3,96 г, 14,7 ммоль) и TBTU (4,97 г, 15,5 ммоль, Advanced ChemTech, Луисвилл, Кентукки, США) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и полученное перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,03 (1H, br s), 7,72 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 7,47 (1H, br s), 6,86 (2H, s).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -120,79 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 268,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. 2-Амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамид.

Реагент Лоуссона (2,81 г, 6,95 ммоль) добавляли к 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамиду (промежуточное соединение В, 3,10 г, 11,59 ммоль) в THF (77 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали с помощью водного 2 М раствора HCl (50 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический экстракт затем высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , собирали посредством фильтрации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,93-10,15 (1H, m), 9,63 (1H, br s), 7,28 (1H, d,  $J=1,96$  Гц), 6,34 (2H, s).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -119,52 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 284,8 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. 6-Бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,12-8,26 (2H, m), 7,95-8,06 (1H, m).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -114,32 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 283,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 5. 6-Бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазол (промежуточное соединение С).

К охлажденной льдом смеси 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амина (2,47 г, 8,78 ммоль), воды (12 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (37 вес.%, 12 мл, 395 ммоль) медленно добавляли раствор нитрита натрия (0,788 г, 11,4 ммоль) в воде (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч и затем добавляли смесь хлорида меди(I) (1,39 г, 14,1 ммоль) в концентрированной хлористоводородной кислоте (37 вес.%, 12 мл, 395 ммоль) при 0°C. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и ее перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом. Собраный материал поглощали с помощью (3:1) DCM:MeOH (200 мл) и последовательно промывали с помощью воды (200 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой затем высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, d,  $J=1,57$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -111,48 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 425,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 6. трет-Бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение D).

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 7,60 (1H, d,  $J=1,56$  Гц), 3,68-3,79 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 1,26 (9H, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 451,8 (M+H) $^+$ .

Стадия 7. трет-Бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 111 мг, 0,247 ммоль), 2-бром-5-метоксибензолбороновой кислоты (0,114 мл, 0,494 ммоль), карбоната натрия (0,041 мл, 0,988 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия (14,3 мг, 0,012 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 21 ч. Реакционную

смесь затем концентрировали под вакуумом, адсорбировали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% (3:1) EtOAc/EtOH в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 558,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 8. 1-(4-(6-(2-Бром-5-гидроксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Хлороводород (4 М в 1,4-диоксане, 2,0 мл, 8,0 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (107 мг, 0,192 ммоль) и метанола (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола.

Масса/заряд (ESI, +ve) 458,0 (M+1)<sup>+</sup>.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 512,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,99 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,81-6,94 (m, 2H), 6,79 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J=19,5 Гц, 4H), 3,63 (br t, J=5,1 Гц, 4H).

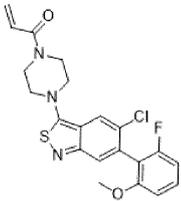
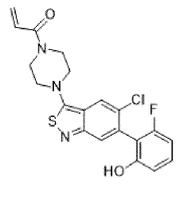
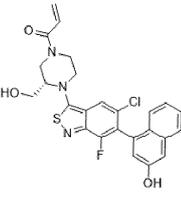
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -124,16 (1F, s).

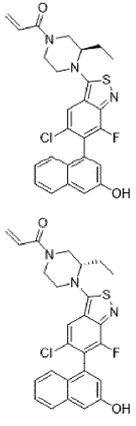
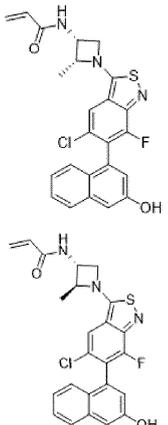
Масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)<sup>+</sup>.

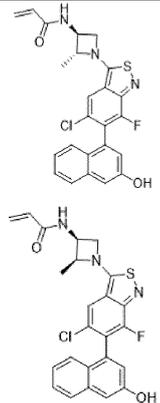
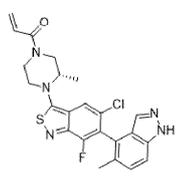
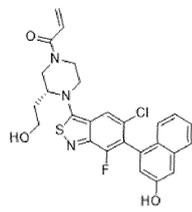
Таблица 1(b)

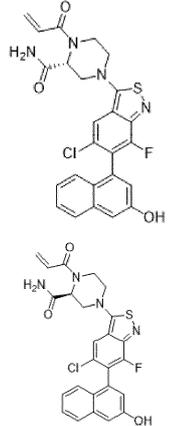
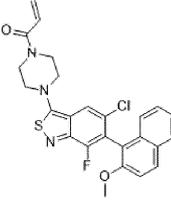
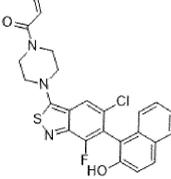
Соединения от 1-2 до 1-28 получали согласно процедуре, описанной в способе 1, стадии 1-8, выше следующим образом

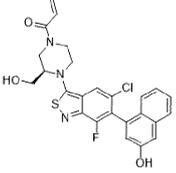
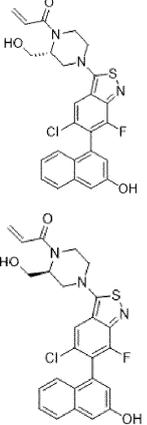
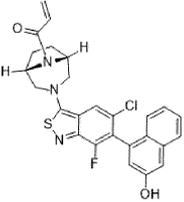
№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
1-2		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(1H-индол-3-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc. Сан-Диего, Калифорния, США), стадия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

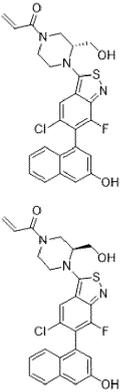
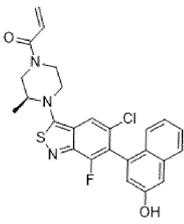
		пиперазинил)-2-пропен-1-он		TFA/DCM
1-5		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-6		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-7		1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: (3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин (Synthonix Inc., Уэйк Форест, Северная Каролина, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc.,

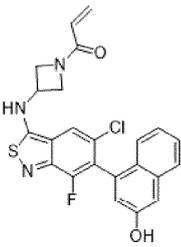
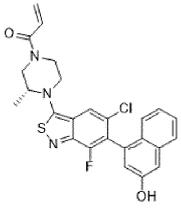
				Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-8		1-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-этил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: трет-бутил-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (Accel Pharmtech LLC, Ист Брунсвик, Нью-Джерси, США), стадия 7: (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-9		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-метил-3-азетидинил)-2-пропенамид	-	Стадия 6: трет-бутил-(2-метилазетидин-3-ил)карбамат (PharmaBlock, Нанкин, Китай), стадия 7: (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

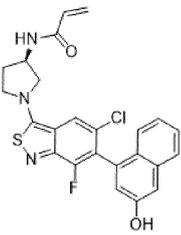
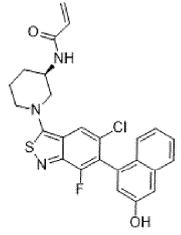
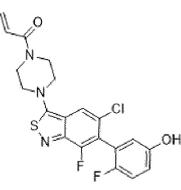
				стадия 8-1: TFA/DCM
1-10		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает стадия 8-3	Стадия 6: (S)-4-п-вос-2-метилпиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс, США), стадия 7: 4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-11		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-1-	-	Стадия 6: (S)-трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (Activate Scientific GmbH, Прин, Германия), стадия 7:

		пиперазинил)-2-пропен-1-он		(3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-12		4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоксамид	-	Стадия 6: пиперазин-2-карбоксамид (Epinine, Киев, Украина), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-13		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-метокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (2-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-14		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-гидрокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-	-	Стадия 7: (2-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C, стадия 8-1:

		ил)-1- пиперазинил)-2- пропен-1-он		TFA/DCM
1-15		1-((3S)-4-(5- хлор-7-фтор-6- (3-гидрокси-1- нафталенил)-2,1- бензотиазол-3- ил)-3- (гидроксиметил)- 1-пиперазинил)- 2-пропен-1-он	-	Стадия 6: (3S)-1-вос- 3-(гидроксиметил)- пиперазин (Combi- blocks Inc., Сан- Диего, Калифорния, США), стадия 7: (3- метоксинафтален-1- ил)бороновая кислота, стадия 8-1: TFA/DCM
1-16		1-(4-(5-хлор-7- фтор-6-(3- гидрокси-1- нафталенил)-2,1- бензотиазол-3- ил)-2- (гидроксиметил)- 1-пиперазинил)- 2-пропен-1-он	-	Стадия 6: трет- бутил-3-(((трет- бутилдиметилсилил)о кси)метил)пиперазин -1-карбоксилат, стадия 7: (3- метоксинафтален-1- ил)бороновая кислота, стадия 8-1: TFA/DCM
1-17		1-((1R,5S)-3-(5- хлор-7-фтор-6- (3-гидрокси-1- нафталенил)-2,1- бензотиазол-3- ил)-3,8-	-	Стадия 6: 8-вос-3,8- диаза- бицикло[3.2.1]октан (Chem-Impex International, Inc., Вуд Дейл, Иллинойс,

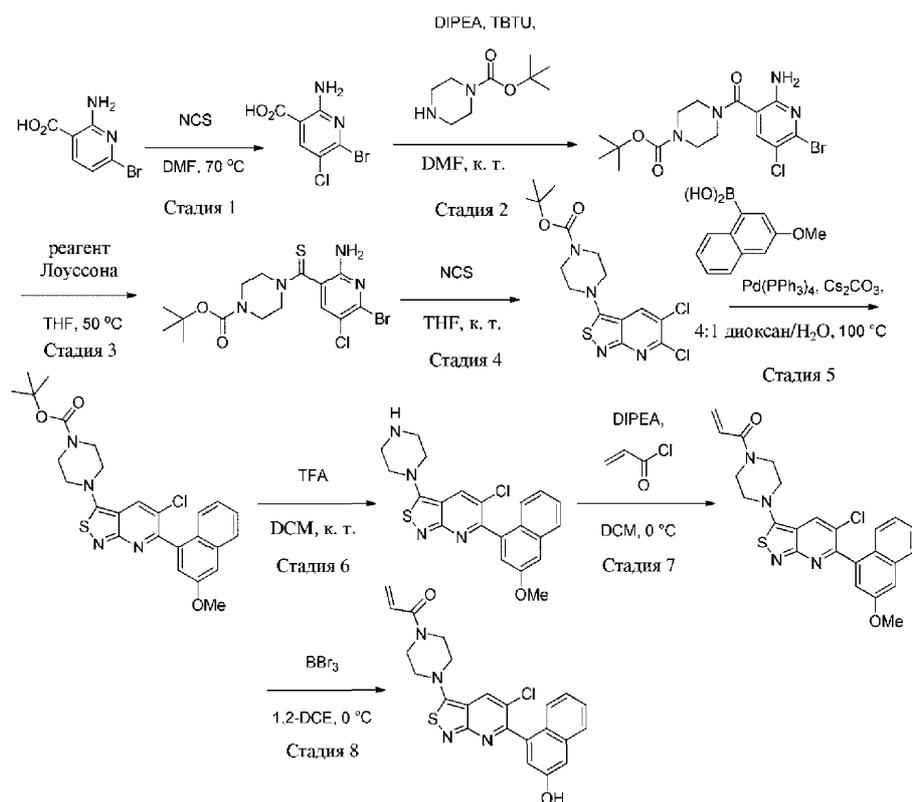
		диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-пропен-1-он		США), стадия 7: (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-18		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: 4-п-вос-2-гидроксиметилпиперазин (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США), стадия 7: (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-19		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	—	Стадия 6: (S)-4-п-вос-2-метилпиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс, США), стадия 7: (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc.,

				Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-20		1-(3-((5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)амино)-1-азетидинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: 1-вос-3-аминоазетидин (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-21		1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: (R)-4-п-вос-2-метил-пиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM

1-22		<p>N-((3R)-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-пирролидинил)-2-пропенамид</p>	<p>Стадия 6: (3R)-(-)-3-трет-бутоксикарбониламинопирролидин (Oakwood Products, Inc., Эстилл, Южная Каролина, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), Стадия 8-1: TFA/DCM</p>
1-23		<p>N-((3R)-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-пиперидинил)-2-пропенамид</p>	<p>Стадия 6: (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM</p>
1-28		<p>1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-фтор-5-гидроксифенил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>Стадия 7: (2-фтор-5-метоксифенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM, 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM</p>

Способ 2.

Пример 2-1. 1-(4-(5-Хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



Стадия 1. 2-Амино-6-бром-5-хлорникотиновая кислота.

N-Хлорсукцинимид (2,78 г, 20,8 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-бромникотиновой кислоты (4,51 г, 20,8 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США) в DMF (75 мл) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Затем нагревание останавливали и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду. После того как лед растаял, полученную взвесь фильтровали через воронку из фриттованого стекла. Собранные твердые вещества высушивали на воздухе с получением 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновой кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,05 (s, 1H), 7,64 (br. s, 2H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 250,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновой кислоты (1,12 г, 4,5 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли TBTU (1,93 г, 6,0 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь последовательно обрабатывали с помощью 1-Вос-пиперазина (912 мг, 4,9 ммоль) и DIPEA (2,33 мл, 13,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 25 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью воды (2×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 7% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 1,40 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 419,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,47 (s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 4,30 (ddd, J=13,3, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 434,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. трет-Бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

NCS (116 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилата (343 мг, 0,79 ммоль) в THF (8 мл) и полученный раствор пере-

мешивали при к.т. в течение 20 мин. Затем добавляли смесь воды (10 мл) и 1 М водного раствора сульфата натрия (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 4% MeOH в DCM) обеспечивала получение ТРЕТ-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,10 (s, 1H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).  
Масса/заряд (ESI, +ve) 389,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (154 мг, 0,36 ммоль), (3-метоксинафтален-1-ил)бороновой кислоты (287 мг, 1,42 ммоль) и карбоната цезия (463 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) барботировали аргоном перед добавлением тетракис-(трифенилфосфин)палладия (41 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь снова барботировали аргоном, затем нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 25 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3,5% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 511,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. 5-Хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J=3,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 411,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7. 1-(4-(5-Хлор-6-(3-метокси-1-нафтаденил)[1,2]тиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,73 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,3 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 465,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 8. 1-(4-(5-Хлор-6-(3-гидрокси-1-нафтаденил)[1,2]тиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

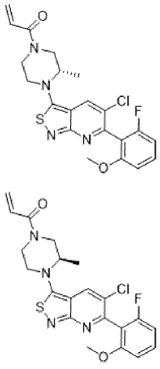
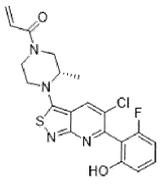
Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 400 мкл, 0,40 ммоль) добавляли (по каплям) к охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (37,3 мг, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,3 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (4:1) DCM:MeOH (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-6% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафтаденил)-[1,2]тиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

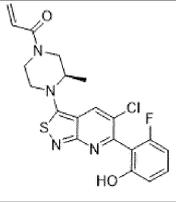
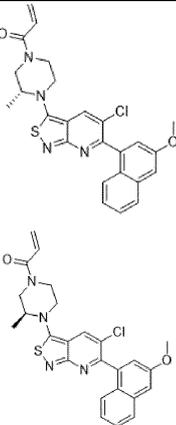
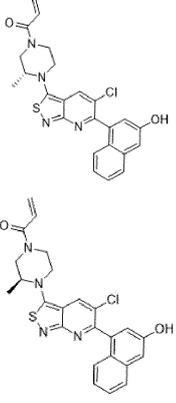
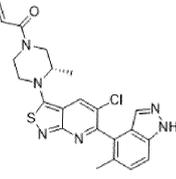
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H).

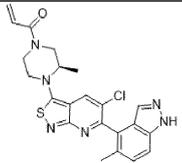
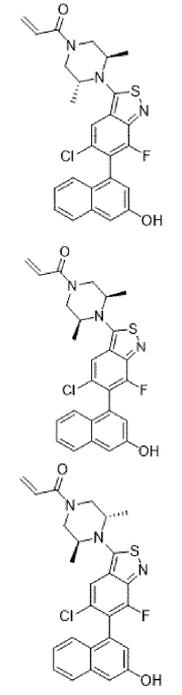
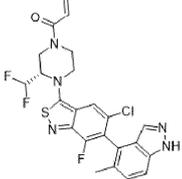
Масса/заряд (ESI, +ve) 451,0 (M+H)<sup>+</sup>.

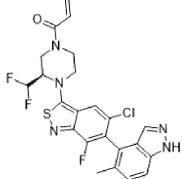
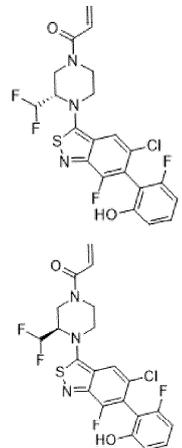
Таблица 2

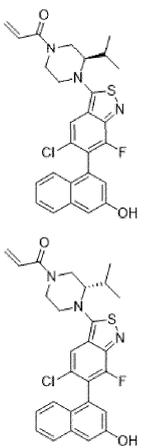
Соединения от 2-2 до 2-6 получали согласно процедуре, описанной в способе 2, стадии 1-8, выше следующим образом

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

		пиперазинил)-2-пропен-1-он		бромсукцинимид, стадия 5: 2-фтор-6-метоксифенилбороновая кислота
2-4		1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталинил)[1,2]г изоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 8	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: <i>N</i> -бромсукцинимид
2-5		1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталинил)[1,2]г изоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: <i>N</i> -бромсукцинимид
2-6		1-(4-(5-хлор-6-(5-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-	исключаетс я стадия 8	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США),

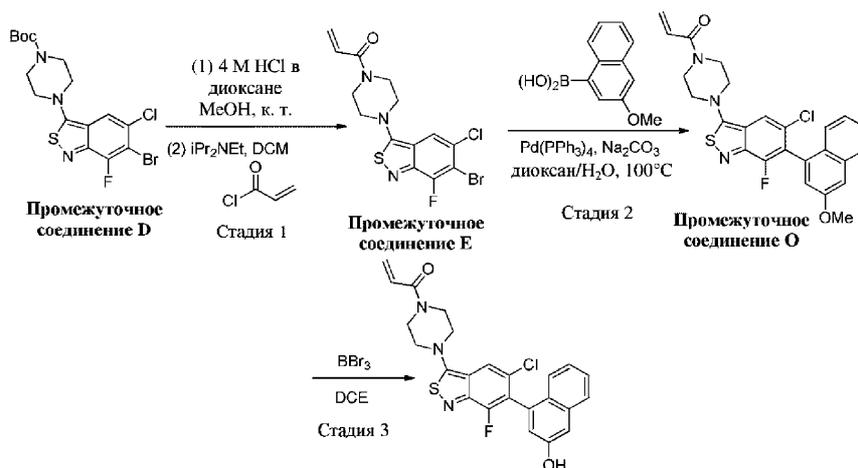
		ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он		стадия 4: N-бромсукцинимид, стадия 5: 4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)
2-7		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3,5-диметил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 1: 2-амино-4-бром-3-фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания), стадия 2: 1-вос-3,5-диметилпиперазин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 7: (3-метоксинафтаген-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
2-8		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-	-	Стадия 1: 2-амино-4-бром-3-фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания),

		1-пиперазинил)- 2-пропен-1-он		стадия 2: трет-бутил- 3- (дифторметил)пипера- зин-1-карбоксилат (Enamine, Киев, Украина), стадия 7: (5-метил-1H- индазол-4- ил)бороновая кислота (Combi-Blocks, Inc.), стадия 8-1. TFA/DCM
2-9		1-(4-(5-хлор-7- фтор-6-(2-фтор- 6- гидроксифенил)- 2,1-бензотиазол- 3-ил)-3- (дифторметил)- 1-пиперазинил)- 2-пропен-1-он	стадию 8-3 осуществля ли до стадий 8-2	Стадия 1: 2-амино-4- бром-3- фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания), стадия 2: трет-бутил- 3- (дифторметил)пипера- зин-1-карбоксилат (Enamine, Киев, Украина), стадия 7: 2- фтор-6-метокси- фенилбороновая кислота (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 8-1: TFA/DCM

2-10		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(2-пропанил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 1: 2-амино-4-бром-3-фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания), стадия 2: 1-вос-3-изопропил-пиперазин (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
------	---	---	---

Способ 3.

Пример 3-1. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 1-(4-(6-Бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 8,13 (1H, d, J=1,56 Гц), 6,84 (1H, dd, J=10,47, 16,73 Гц), 6,17 (1H, dd, J=2,35, 16,63 Гц), 5,66-5,82 (1H, m), 3,73-3,93 (4H, m), 3,55-3,67 (4H, m).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -113,39 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 405,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение E).

Смесь 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение D, 79 мг, 0,20 ммоль), (3-метоксинафтален-1-ил)бороновой кислоты (47,3 мг, 0,234 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (22,5 мг, 0,020 ммоль) и карбоната натрия (83 мг, 0,78 ммоль) в воде (0,500 мл) и 1,4-диоксане (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакци-

онную смесь адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

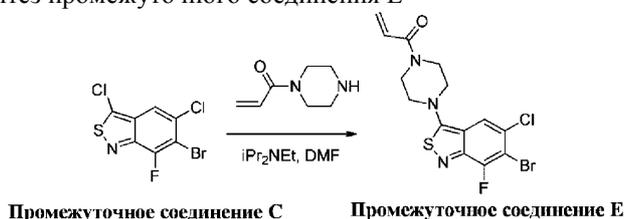
Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 0,664 мл, 0,664 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (64 мг, 0,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,41 Гц), 7,43 (1H, ddd, J=1,96, 6,11, 8,17 Гц), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=2,35 Гц), 6,87 (1H, dd, J=10,47, 16,73 Гц), 6,19 (1H, dd, J=2,25, 16,73 Гц), 5,77 (1H, dd, J=2,25, 10,47 Гц), 3,88 (4H, br d, J=19,56 Гц), 3,61-3,72 (4H, m).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -123,78 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Альтернативный синтез промежуточного соединения E

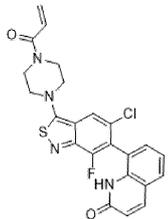
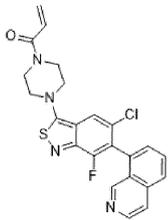
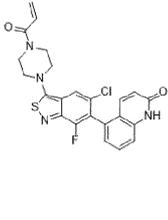


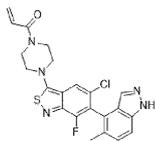
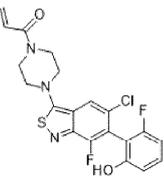
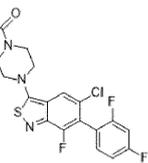
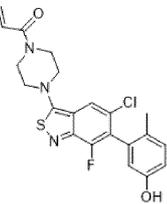
1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение E, альтернативный синтез).

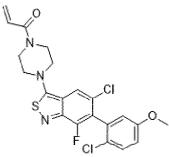
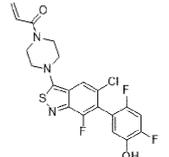
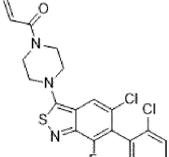
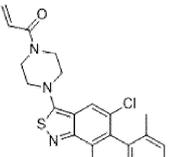
К раствору 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение C, 715 мг, 2,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,6 мл) последовательно добавляли раствор 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-бис-(2,2,2-трифторацетат) (961 мг, 2,61 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) в N,N-диметилформамиде (5,6 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,243 мл, 7,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем нагревали при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь добавляли к ледяной воде (10 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды. Собранное твердое вещество адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

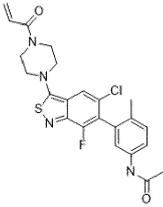
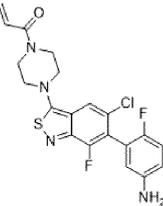
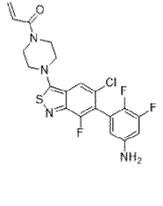
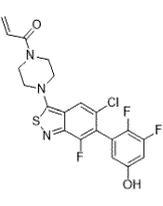
Таблица 3

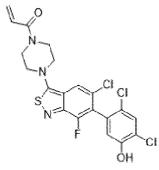
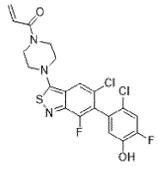
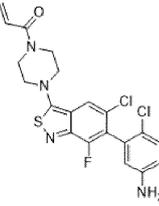
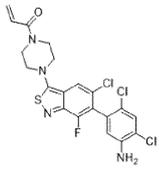
Соединения от 3-2 до 3-24 получали согласно процедуре, описанной в способе 3, стадии 1-3, выше следующим образом

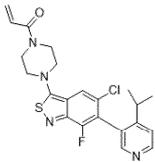
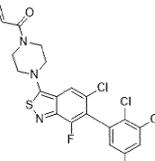
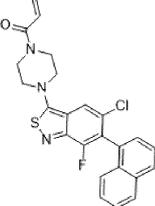
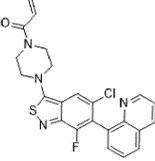
3-2		8-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-2(1H)-хинолинон	исключается стадия 3	Стадия 2: 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2(1H)-он (Chem Shuttle, Хэйворд, Калифорния, США), S-Phos Pd G3, водн. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-диоксан
3-3		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(8-изохинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 3	Стадия 2: 8-бороноизохинолин (Frontier Scientific, Inc., Логан, Юта, США)
3-4		5-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-2(1H)-хинолинон	исключается стадия 3	Стадия 2: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2(1h)-он (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)

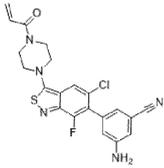
3-5		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: 4-бороно-5-метил-1н-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)
3-6		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-фтор-6-метокси-фенилбороновая кислота (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-7		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дифторфенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: (2,4-дифторфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-8		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метилфенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: (5-гидрокси-2-метилфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-9		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-5-метоксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: 2-хлор-5-метоксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-10		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дифтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 1-бороновая кислота-2,4-дифтор-5-метокси-бензол (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-11		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-хлор-5-метоксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-12		1-(4-(6-(5-амино-2-метилфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: (5-амино-2-метилфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-13		N-(3-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-4-метилфенил)ацетамид	исключается стадия 3	Стадия 2: [5-(ацетиламино)-2-метилфенил]бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-14		1-(4-(6-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 3	Стадия 2: 2-фтор-5-аминофенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-15		1-(4-(6-(5-амино-2,3-дифторфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 3	Стадия 2: 3-бороно-4,5-дифторанилин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-16		1-(4-(5-хлор-6-(2,3-дифтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2,3-дифтор-5-метоксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

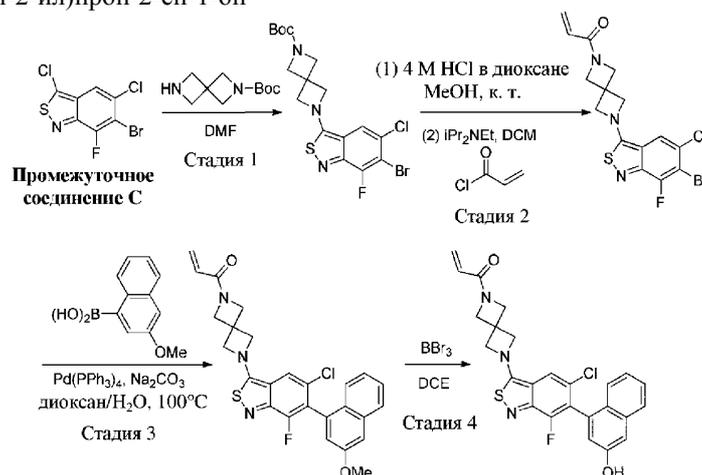
3-17		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дихлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (2,4-дихлор-5-метоксифенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-18		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-4-фтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (2-хлор-4-фтор-5-метоксифенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-19		1-(4-(6-(5-амино-2-хлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 3	Стадия 2: (5-амино-2-хлорфенил)бороновая кислота, гидрохлорид (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-20		1-(4-(6-(5-амино-2,4-дихлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (5-амино-2,4-дихлорфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-21		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(4-(2-пропанил)-3-пиридинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 2: (4-изопропилпиридин-3-ил)бороновая кислота (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США)
3-22		1-(4-(5-хлор-6-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Anisyn Inc., Каламазу, Мичиган, США)
3-23		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(нафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: (1-нафталил)бороновая кислота, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80°C
3-24		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(хинолин-8-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	исключает я стадия 3	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: 8-хинолинбороновая кислота (Frontier Scientific Inc., Логан, Юта,

				США), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80°C
3-25		3-амино-5-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)бензонитрил	исключается стадия 3	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: (3-амино-5-цианофенил)боронная кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), S-Phos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 100°C

Способ 4.

Пример 4-1. 1-(6-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. трет-Бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Смесь 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение С, 169 мг, 0,562 ммоль) и 2-Вос-2,6-диазаспиро[3.3]гептана (212 мг, 1,07 ммоль, AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США) в DMF (3,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Добавляли ледяную воду (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением трет-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,52-7,74 (1H, m), 4,55 (4H, s), 4,09 (4H, s), 1,38 (9H, s).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -113,55 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 464,0 (M+1).

Стадия 2. 1-(6-(6-Бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он.

Раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 5,0 мл, 20 ммоль) добавляли к трет-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилату (249 мг, 0,538 ммоль) в метаноле (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-5-хлор-7-фтор-3-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензо[с]изотиазола.

Масса/заряд (ESI, +ve) 363,8 (M+1)<sup>+</sup>.

К данному материалу добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,281 мл, 1,61 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли акрилоилхлорид (0,2 М в DCM, 2,69 мл, 0,538 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографически (силикагель, 0-10% (3:1)

EtOAc/EtOH в DCM) с получением 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,65 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,25-6,36 (1H, m), 6,10 (1H, dd, J=17,0, 2,3 Гц), 5,64-5,72 (1H, m), 4,58 (4H, s), 4,47 (2H, s), 4,18 (2H, s).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -113,54 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 418,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 1-(6-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,93 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1H, s), 7,45-7,57 (2H, m), 7,23-7,36 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=2,5 Гц), 6,27-6,39 (1H, m), 6,11 (1H, dd, J=17,0, 2,2 Гц), 5,65-5,76 (1H, m), 4,58-4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,93 (3H, s).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -123,88 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 494,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 1-(6-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он.

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

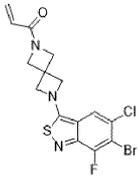
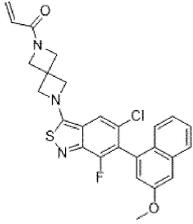
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,82-10,04 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,66 (1H, s), 7,43 (1H, dt, J=8,3, 4,0 Гц), 7,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,22 (2H, d, J=3,7 Гц), 7,05 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,26-6,38 (1H, m), 6,12 (1H, dd, J=16,8, 2,2 Гц), 5,66-5,72 (1H, m), 4,58-4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s).

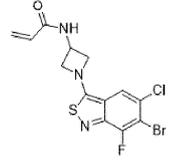
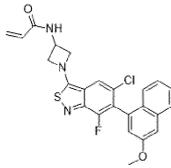
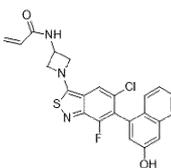
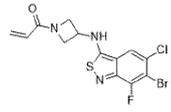
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -123,98 (1F, s).

Масса/заряд (ESI, +ve) 480,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Таблица 4

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

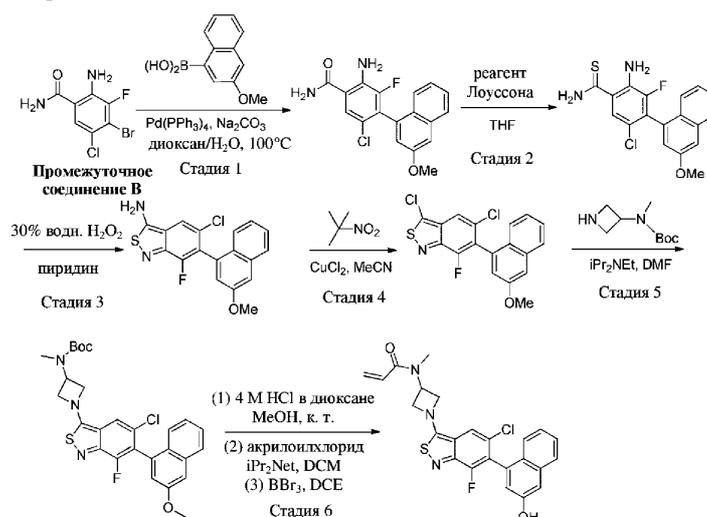
№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
4-2		1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-пропен-1-он	исключают ся стадии 3 и 4	—
4-3		1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гепт	исключает ся стадия 4	—

		пан-2-ил)-2-пропен-1-он		
4-4		N-(1-(6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	исключают ся стадии 3 и 4	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
4-5		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	исключает ся стадия 4	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
4-6		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	-	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
4-7		1-(3-((6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)амино)-1-азетидинил)-2-пропен-1-он	исключают ся стадии 3 и 4	Стадия 1: 1-вос-3-аминоазетидин (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)

4-8		1-((3R)-3-((6- бром-5-хлор-7- фтор-2,1- бензотиазол-3- ил)амино)-1- пиперидинил)-2- пропен-1-он	исключают ся стадии 3 и 4	Стадия 1: (R)-трет- бутил-3- аминопиперидин- 1-карбоксилат (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США)
4-9		1-((3R)-3-((5- хлор-7-фтор-6- (3- гидрокси-нафта- л-1- ил)бензо[с]изотиа- зол-3- ил)амино)пипери- дин-1-ил)проп- 2-ен-1-он	-	Стадия 1: (R)-трет- бутил-3- аминопиперидин- 1-карбоксилат (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США)

Способ 5.

Пример 5-1. N-(1-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-N-метил-2-пропенамид



Стадия 1. 2-Амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензамид.

Смесь (3-метоксинафтален-1-ил)бороновой кислоты (2,04 г, 10,1 ммоль), 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамида (промежуточное соединение В (1,93 г, 7,20 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (0,832 г, 0,720 ммоль), карбоната натрия (1,2 мл, 28,8 ммоль) в воде (9,6 мл) и 1,4-диоксана (38,4 мл) нагревали при 90°C в течение 2 дней. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (30 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор затем фильтровали и отфильтрованное вещество концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (5 мл) и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали с получением 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензамида. Хроматографическая очистка концентрированного фильтрата (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение дополнительного 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,01-8,17 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 345,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензотиоамид.

К раствору 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензамида (2,11 г, 6,12 ммоль) в тет-

рагидрофуране (41 мл) добавляли реагент Лоуссона (1,49 мл, 3,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и последовательно промывали с помощью 2 М HCl (60 мл), насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) и солевого раствора (60 мл). Органический экстракт высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали воздействию ультразвука в DCM (5 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензотиоамида. Хроматографическая очистка фильтрата (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение дополнительного 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензотиоамида.

Масса/заряд (ESI, +ve) 361,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (s, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J=3,9 Гц, 2H), 7,16 (d, J=2,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -124,71 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 359,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 3,5-Дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -122,17 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 378,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 528,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. N-(1-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафтагенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-N-метил-2-пропенамид.

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (131,1 мг, 0,248 ммоль) затри стадии в соответствии с процедурой, изложенной в способе 1, стадия 8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,89-10,10 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, J=8,2, 5,1, 2,9 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,10-6,23 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 5,37-5,59 (m, 1H), 4,63-4,74 (m, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 3H).

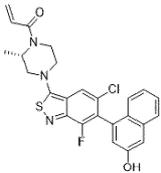
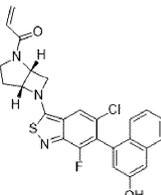
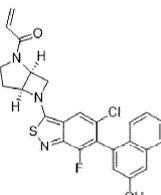
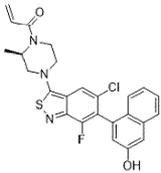
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -124,10 (s, 1F).

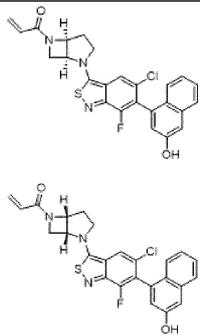
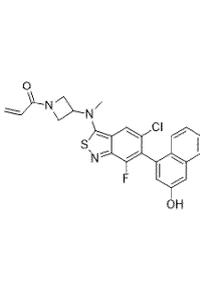
Масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Таблица 5

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

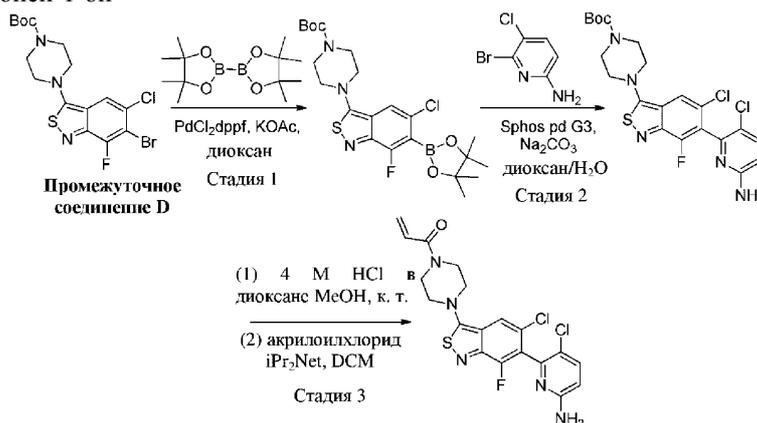
№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
5-2		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-3-азетидинил)-2-пропенамид	Стадия 5: 3-(Вос-амино)-3-метилазетидин гидрохлорид (Advanced ChemBlocks, Inc., Берлингейм, Калифорния, США)
5-3		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидро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

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

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

Способ 6.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,85 (s, 1H), 3,59 (br d, J=4,7 Гц, 4H), 3,44-3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,15 (s, 7H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -125,11 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(6-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 1-(4-(6-(6-Амино-3-хлор-2-пиридинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-

пиперазинил)-2-пропен-1-он.

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

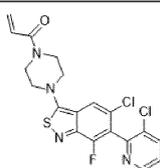
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,97-8,10 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, J=16,8, 2,3 Гц, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,86 (br d, J=19,9 Гц, 4H), 3,63 (br d, J=1,0 Гц, 4H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -126,04 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 452,0 (M+H)<sup>+</sup>.

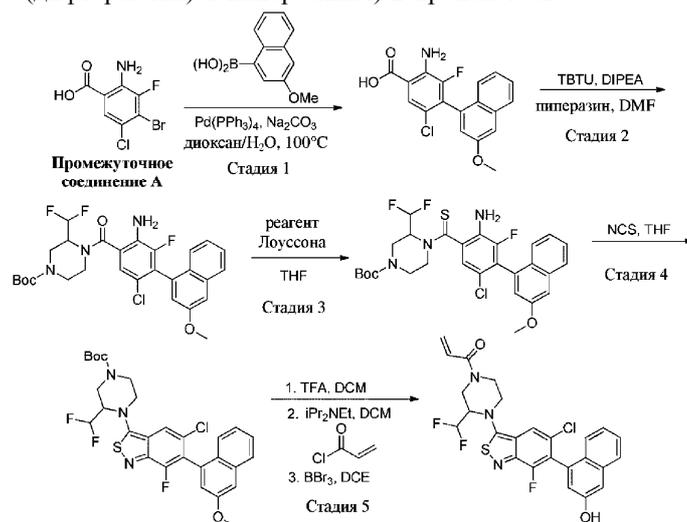
Таблица 6

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

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

Способ 7.

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



Стадия 1. 2-Амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензойная кислота.

Получали из промежуточного соединения А с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадия 7.

Масса/заряд (ESI, +ve) 346,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензойной кислоты (0,150 г, 0,434 ммоль), TBTU (0,188 г, 0,586 ммоль), трет-бутил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,123 г, 0,521 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,302 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь затем промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и водный промывочный раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-40% EtOAc/гептан) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 586 (M+Na)<sup>+</sup>.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Реагент Лоуссона (0,041 мл, 0,10 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,095 г, 0,168 ммоль) в THF (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную

смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 602,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 578,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. 1-((3R)-4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

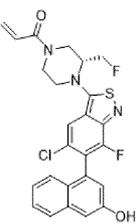
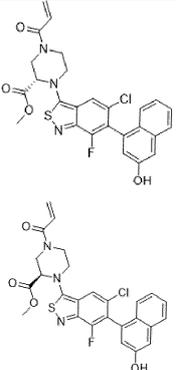
1-((3,5)-4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадия 8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,13 (br. s., 1H) 8,12 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,08 (dd, J=5,8, 2,2 Гц, 1H) 6,78-6,91 (m, 1H) 6,27-6,70 (m, 1H) 6,20 (dd, J=16,6, 2,0 Гц, 1H) 5,76-5,84 (m, 1H) 4,73-4,87 (m, 1H) 4,19-4,72 (m, 2H) 3,55-3,90 (m, 3H) 3,36-3,47 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 518,0 (M+H)<sup>+</sup>.

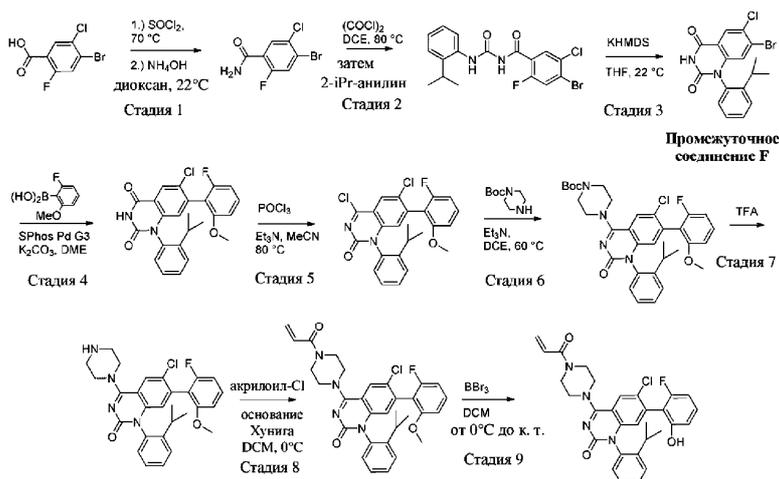
Таблица 7

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

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

Способ 8.

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



Стадия 1. 4-Бром-5-хлор-2-фторбензамид.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 251,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 4-Бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)бензамид.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,06 (br. s., 1H), 10,31 (s, 1H), 7,97-8,05 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 3,11 (spt, J=6,8 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 6H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -113,6 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 412,7 и 414,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 7-Бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (промежуточное соединение F).

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,43 (br. s., 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,16 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,59-2,77 (m, 1H), 1,17-1,24 (m, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 392,9 и 395,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,48 (tt, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 6,93 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 6,86 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,66 (d, J=30 Гц, 3H), 2,73 (dq, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 1,11 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,03 (dd, J=12,7, 6,8 Гц, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : -113,8 (s, 1F) -115,2 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 439,1 (M+H) $^+$ .

Стадия 5. 4,6-Дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он.

К раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (0,395 г, 0,900 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,753 мл, 5,40 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,503 мл, 5,40 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 457,1 (M+H) $^+$ .

Альтернативная процедура для стадии 5 (применяется, как указано в табл. ниже). К перемешиваемой смеси продукта со стадии 4 (1,0 экв.), триэтиламина (18,0 экв.) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (12 экв.) в ацетонитриле (0,07 М) добавляли оксихлорид фосфора (6,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь затем медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (100 мл) при 10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения в виде бензотриазольного аддукта, которое применяли непосредственно на стадии 6.

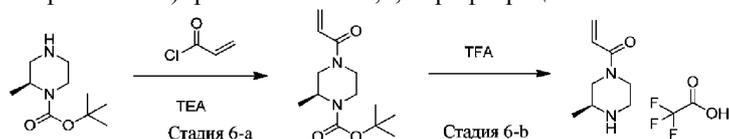
Стадия 6. трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Раствор 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (полученный согласно способу 8, стадии 5), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,335 г, 1,80 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,753 мл, 5,40 ммоль) в DCE (9 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (3×75 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-60% (3:1)  $\text{EtOAc-EtOH}$  в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 607,3 (M+H) $^+$ .

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

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



Стадия 6-а. (S)-трет-Бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Акрилоилхлорид (1,34 мл, 16,5 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-вос-2-метил-пиперазина (3,00 г, 15,0 ммоль, Вос Sciences, Ширли, Нью-Йорк) в THF (30,0 мл) при -10°C и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин. Затем медленно добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 15 мин, затем обеспечивали ее нагревание до к.т. Реакционную смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3×) и органические слои затем объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гептане) обеспечивала получение (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6,72-6,85 (m, 1H), 6,10-6,18 (m, 1H), 5,68-5,76 (m, 1H), 4,08-4,32 (m, 2H), 3,68-4,03 (m, 2H), 2,86-3,14 (m, 2H), 2,66-2,80 (m, 1H), 1,38-1,43 (s, 9H), 0,96-1,04 (m, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 277,3 (M+Na) $^+$ .

Стадия 6-б. (S)-1-(3-Метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,70-8,99 (m, 1H), 6,74-6,91 (m, 1H), 6,12-6,26 (m, 1H), 5,70-5,84 (m, 1H), 4,25-4,44 (m, 1H), 4,07-4,25 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 1,14-1,29 (m, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 155,1 (M+H) $^+$ .

Стадия 7. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-он.

Раствор трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,594 г, 0,978 ммоль) в TFA (4 мл) перемешивали

при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 507,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 8. 4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он.

К охлажденному льдом раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она и DIPEA (0,85 мл, 4,9 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,079 мл, 0,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (3×75 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, подвергали декантации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,14 (dt, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,70-6,79 (m, 2H), 6,58-6,68 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,39 (dd, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 5,75-5,84 (m, 1H), 3,79-4,06 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,69 (tt, J=13,4, 6,8 Гц, 1H), 1,20-1,24 (m, 3H), 1,07 (dd, J=6,8, 3,9 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -113,05 (s, 1F) -113,55 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve) 561,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 9. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона.

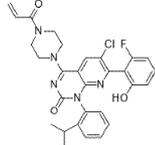
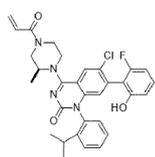
Br<sub>3</sub> (1 M в DCE, 3,3 мл, 3,3 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (0,372 г, 0,663 ммоль) в DCE (1,7 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем обеспечивали нагревание до к.т. и ее перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (3×100 мл). Органический слой затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона.

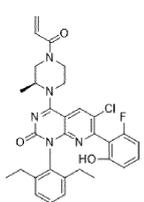
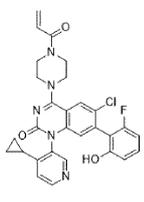
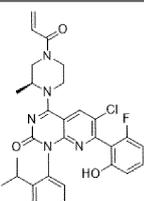
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,06 (br. d., J=15,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (tdd, J=7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Гц, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,84 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,62-6,74 (m, 2H), 6,14-6,26 (m, 2H), 5,71-5,78 (m, 1H), 3,71-3,99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

Масса/заряд (ESI, +ve) 547,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Таблица 8

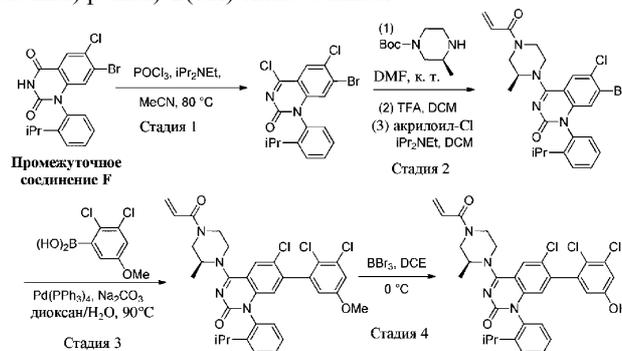
Соединения от 8-2 до 8-6 получали согласно процедуре, описанной в способе 8, стадии 1-9, выше следующим образом

№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Исходный материал	Реагенты
8-2		6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	исключаются стадии 7 и 8	2,5,6-трихлорникотиновая кислота	Стадия 4: карбонат натрия Стадия 6: 1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ен-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)
8-3		6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	-	4-бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота	Стадия 6: (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс)

8-4		6-хлор-1-(2,6-диэтилфенил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	исключаются стадии 7 и 8	2,5,6-трихлорнукотиновая кислота	Стадия 2: 2,6-диэтиланилин, стадия 5: бензотриазол, стадия 6: (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ен-1-он-2,2-трифторацетат (см. примечание о стадии 6 для синтеза)
8-5		6-хлор-1-(4-циклопропил-3-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	-	4-бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота	Стадия 2: 4-циклопропилпиридин-3-амин (CombiPhos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США), 1,4-диоксан/вода, 100°C
8-6		6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	исключаются стадии 7 и 8	2,5,6-трихлорнукотиновая кислота	Стадия 4: карбонат натрия Стадия 6: (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ен-1-он-2,2-трифторацетат (см. примечание о стадии 6 для синтеза)
		пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он			

## Способ 9.

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



Стадия 1. 7-Бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он.

К смеси 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение F, 470 мг, 1,194 ммоль) и DIPEA (0,623 мл, 3,58 ммоль) в ацетонитриле (11,4 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,915 мл, 5,97 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем ох-

лаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом с получением 7-бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 413,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-4-(4-Акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-хиназолин-2(1H)-он.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 577,1 (M+H)<sup>+</sup>.

TFA (2,0 мл, 26,8 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (297 мг, 0,516 ммоль) в DCM (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Концентрирование полученной смеси под вакуумом обеспечивало получение (S)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 477,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,91-8,08 (m, 1H), 7,49-7,67 (m, 2H), 7,41 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,76-6,98 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,09-6,29 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,61-4,96 (m, 1H), 4,23-4,48 (m, 1H), 3,93-4,21 (m, 2H), 3,50-3,77 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,94-3,24 (m, 1H), 1,27 (br d, J=9,3 Гц, 6H), 1,09 (br s, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 531,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. (S)-4-(4-Акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он.

Смесь (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (120 мг, 0,226 ммоль), 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (82 мг, 0,272 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96 мг, 0,906 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26,2 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) с получением (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 627,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

BBr<sub>3</sub> (1 М в гексанах, 0,32 мл, 0,320 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (40 мг, 0,064 ммоль) и DCE (1,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM/MeOH (5 мл).

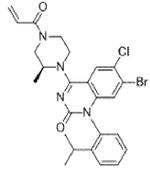
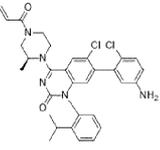
Органический экстракт высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинона.

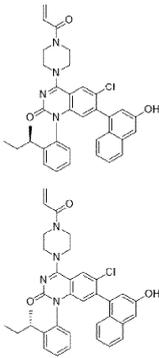
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,42 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 7,86-8,11 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,47 (brt, J=6,0 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,78-6,96 (m, 1H), 6,44-6,58 (m, 1H), 6,11-6,29 (m, 2H), 5,71-5,82 (m, 1H), 4,68-4,98 (m, 1H), 3,96-4,52 (m, 3H), 3,52-3,85 (m, 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,95-3,26 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 3H), 0,95-1,13 (m, 6H).

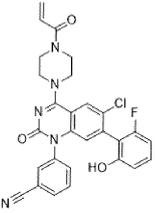
Масса/заряд (ESI, +ve) 611,0 (M+H)<sup>+</sup>.

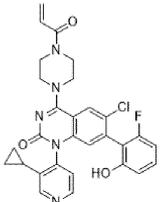
Таблица 9

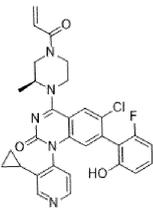
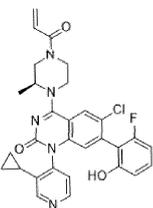
Соединения от 9-2 до 9-14 получали согласно процедуре, описанной в способе 9, стадии 1-4, выше следующим образом

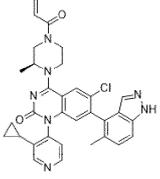
№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Исходный материал	Реагент
9-2		7-бром-6-хлор-4-((2 <i>S</i> )-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	исключаются стадии 3 и 4	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	-
9-3		7-(5-амино-2-хлорфенил)-6-хлор-4-((2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

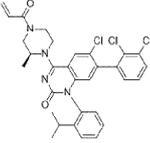
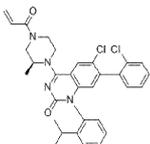
9-4		1-(2-(2-бутанил)фенил)-6-хлор-7-(3-гидрокси-1-нафталенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	SM получили в соответст вии со способом 8, стадии 1-3	7-бром-1-(2-(втор-бутил)фенил)-6-хлорхиназол ин-2,4(1H,3H)-дион	Способ 8, стадия 2: (2-втор-бутилфенил)амин (Key Organics Inc., Бедфорд, Массачусетс, США), стадия 2: 1-вос-пиперазин, стадия 3: (3-метоксинафтalen-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-диоксан/вода, 100°C
-----	---	---	---	---	--

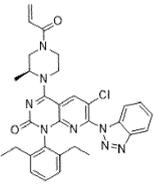
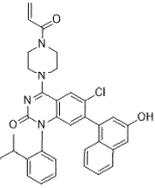
9-5		3-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1(2H)-хиназолинил)бензонитрил	SM получали в соответст вии со способом 8, стадии 1-3	3-(7-бром-6-хлор-2,4-диоксо-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)бензонитрил	Способ 8, стадия 2: 3-аминобензонитрил (Frontier Scientific Services, Inc., Ньюарк, Делавэр, США), стадия 2: 1-вос-пиперазин, стадия 3: 2-фтор-6-гидроксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-диоксан/вода , 100°C
-----	---	---	--	---	--

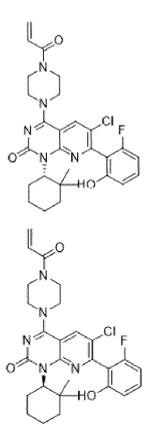
9-6		6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	SM получали в соответст вии со способом 8, стадии 1-3	7-бром-6-хлор-1-(3-циклопропи лпиридин- 4- ил)хиназоли н- 2,4(1H,3H)- дион	Способ 8, стадия 2: 3- циклопропил пиридин-4- амин (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью- Джерси, США), стадия 2: 1- вос- пиперазин, стадия 3: 2- фтор-6- гидроксифен илбороновая кислота (Combi- blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4- диоксан/вода , 100°C
-----	---	---	--	--	---

9-7-2		6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон [2-й элюируемый изомер]	SM получали в соответствии со способом 8, стадии 1-3	7-бром-6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	Способ 8, стадия 2: 3-циклопропил пиридин-4-амин (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США), стадия 3: 2-фтор-6-гидроксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-диоксан/вода, 100°C
9-7-1		6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-	SM получали в соответствии со способом 8, стадии	7-бром-6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)хиназолин-	Способ 8, стадия 2: 3-циклопропил пиридин-4-амин (Combi-Phos Catalysts Inc.,

		пропеноил)-1- пиперазинил)- 2(1H)- хиназолинон [1-й элюируемый изомер]	1-3	2,4(1H,3H)- дион	Трентон, Нью- Джерси, США), стадия 3: 2- фтор-6- гидроксибен- илбороновая кислота (Combi- blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4- диоксан/вода , 100°C
9-9		6-хлор-1-(3- циклопропил-4- пиридинил)-7- (5-метил-1H- индазол-4-ил)- 4-((2S)-2- метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)- 2(1H)- хиназолинон	SM получали в соответст- вии со способом 8, стадии 1-3, исключая стадию 4	7-бром-6- хлор-1-(3- циклопропи- лпиридин- 4- ил)хиназоли- н- 2,4(1H,3H)- дион	Способ 8, стадия 2: 3- циклопропил пиридин-4- амин (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью- Джерси, США), стадия 3: 4- бороно-5- метил-1h-

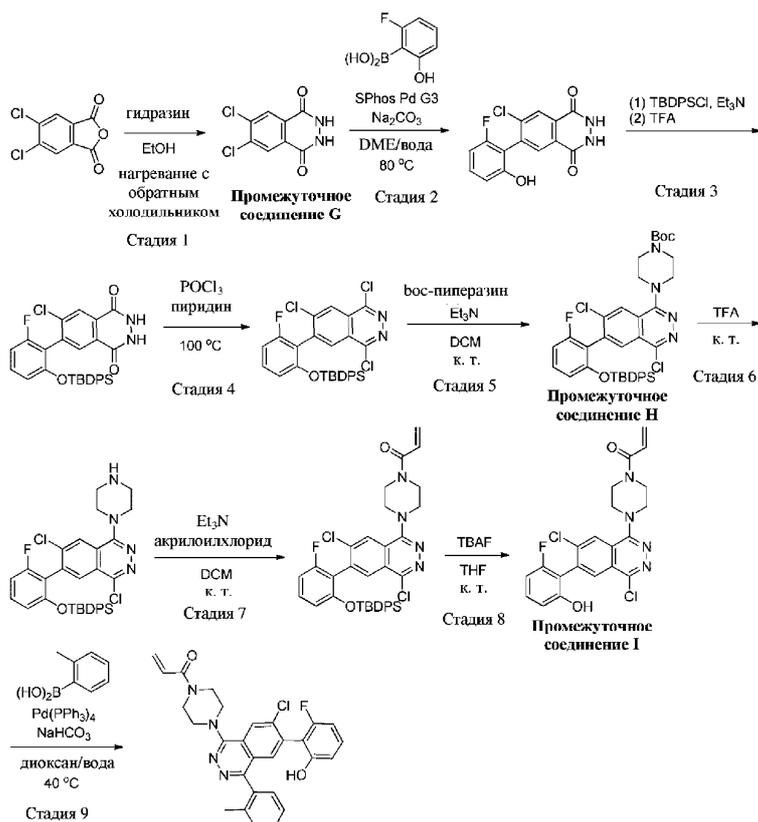
					индазол (Ark-Pharm Inc.), SPhos Pd G3, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-диоксан/вода, 100°C
9-10		6-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	исключается стадия 4	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	Стадия 3: 2,3-дихлорбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
9-11		6-хлор-7-(2-хлорфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	исключается стадия 4	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	Стадия 3: 2-хлорбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)

9-12		7-(1H-бензотриазол-1-ил)-6-хлор-1-(2,6-диэтилфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	SM получали в соответствии со способом 8, стадии 1-3. Исключаются стадии 2-2 и 2-3; соединение выделяли на стадии 2-1	2,5,6-трихлорникотиновая кислота	Способ 8, стадия 2: 2,6-диэтиланилин. Стадия 1: бензотриазол (см. альтернативные условия для способа 8, стадии 5), стадия 2-1: (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат (см. примечание о способе 8, стадия 6, для синтеза)
9-13		6-хлор-7-(3-гидрокси-1-нафталенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-он	-	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	Стадия 1: бензотриазол (см. альтернативные условия для способа 8, стадии 5), стадия 2-1: трет-

		хиназолинон			бутилпиперазин-1-карбоксилат, стадия 2-3: NEt <sub>3</sub> стадия 3: SPhos Pd G3, (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, DME
9-14		6-хлор-1-((1 <i>R</i> )-2,2-диметилциклогексил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-2(1 <i>H</i> )-он 6-хлор-1-((1 <i>S</i> )-2,2-диметилциклогексил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-2(1 <i>H</i> )-он	SM получали в соответствии со способом 8, стадии 1-3. Исключаются стадии 2, 2-3 и 4	2,5,6-трихлорникотиновая кислота	Способ 8, стадия 2: 2,2-диметилциклогексан-1-амин, стадия 2(1): 1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США), стадия 3: SPhos Pd G3, 2-фтор-6-гидроксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), DME
		пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-2(1 <i>H</i> )-он			SPhos Pd G3, 2-фтор-6-гидроксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), DME

Способ 10.

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



Стадия 1. 6,7-Дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (промежуточное соединение G).

Гидразин (0,232 мл, 10,1 ммоль) добавляли к смеси 5,6-дихлоризобензофуран-1,3-диона (2,00 г, 9,22 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и этанола (30 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч перед охлаждением до к.т. Полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды с получением 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона.

Масса/заряд (ESI, +ve) 231,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 307,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 545,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфталазин.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 581,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение H).

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 4H), 6,99-7,07 (m, 1H), 6,77 (t, J=8,61 Гц, 1H), 6,42 (d, J=8,22 Гц, 1H), 3,72-3,77 (m, 4H), 3,53-3,59 (m, 4H), 1,51 (s, 9H) 0,66 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve), 731,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. 6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазин.

Трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение H, 1,21 г, 1,654 ммоль) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазина.

Масса/заряд (ESI, +ve) 631,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7. 1-(4-(6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Акрилоилхлорид (0,148 мл, 1,81 ммоль) добавляли к смеси 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазина (1,04 г, 1,647 ммоль) и триэтиламина (0,694 мл, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

Масса/заряд (ESI, +ve) 685,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 8. 1-(4-(4,7-Дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение I).

TBAF (1 M в THF, 3,3 мл, 3,30 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (1,13 г, 1,648 ммоль) в THF (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин.

Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,26 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 3H), 6,17 (dd, J=16,63, 2,35 Гц, 1H), 5,74 (dd, J=10,37, 2,35 Гц, 1H), 3,79-3,92 (m, 4H), 3,46-3,55 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 447,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 9. 1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(о-толил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-

ил)проп-2-ен-1-он.

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

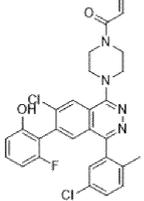
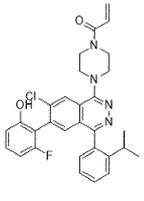
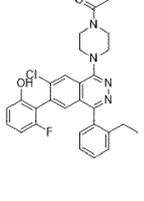
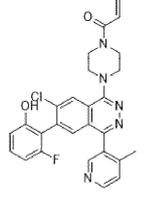
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,15 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 4H), 6,90 (dd, J=16,63, 10,37 Гц, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,18 (dd, J=16,73, 2,25 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=10,56, 2,15 Гц, 1H), 3,83-3,97 (m, 4H), 3,47-3,62 (m, 4H), 1,98-2,06 (m, 3H).

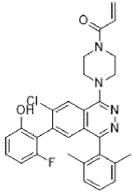
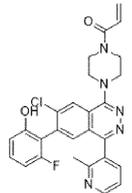
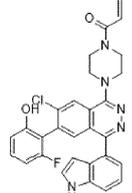
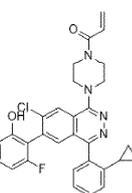
Масса/заряд (ESI, +ve) 503,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Таблица 10

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

№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
10-2		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метоксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	-	Стадия 9: 2-метоксибензолбороновая кислота

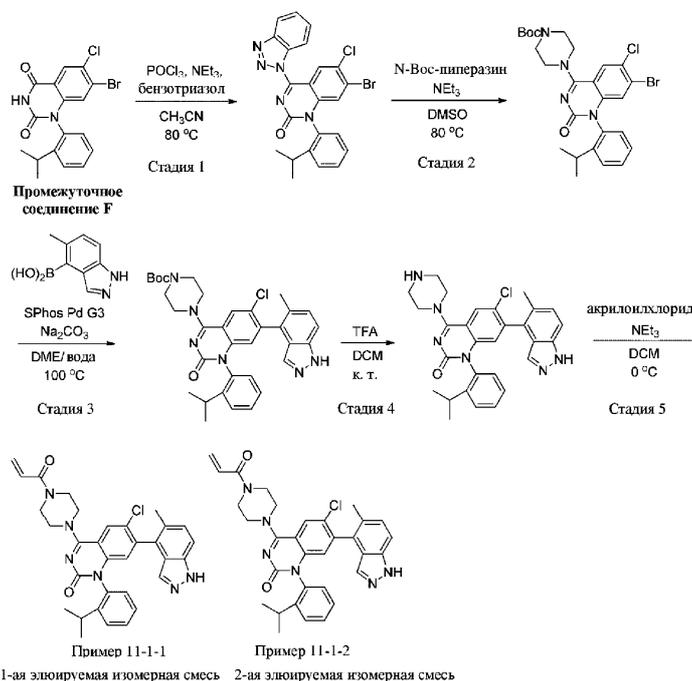
10-3		1-(4-(7-хлор-4-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: (5-хлор-2-метилфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
10-4		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-(2-пропанил)фенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2-изопропилфенилбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
10-5		1-(4-(7-хлор-4-(2-этилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2-этилбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
10-6		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-метил-3-пиридинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: пинаколовый сложный эфир 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (осуществляется при 60°C)

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

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

## Способ 11.

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



Стадия 1. 4-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он.

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 494,0.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

трет-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (268 мг, 1,438 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 4-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1Н)-она (647 мг, 1,308 ммоль) и триэтиламина (3,68 мл, 26,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью воды (75 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (75 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

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

Стадия 3. трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (115 мг, 0,205 ммоль), 4-бороно-5-метил-1Н-индазол (0,144 мл, 0,819 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), Sphos Pd G3 (0,016 мл, 0,020 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный раствор, 0,409 мл, 0,819 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) в атмосфере аргона в герметизированном флаконе. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI) M+H: 613,2.

Стадия 4. 6-Хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1Н)-он.

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 513,2.

Стадия 5. 6-Хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1Н)-хиназолинон.

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

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 567,2.

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

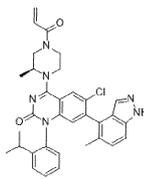
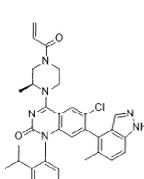
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 10,37 (1H, br s), 7,94 (1H, s), 7,34-7,50 (4H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=7,67 Гц), 6,64 (1H, dd, J=16,90, 10,68 Гц), 6,55 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J=16,79, 1,66 Гц),

5,81 (1H, dd, J=10,47, 1,55 Гц), 3,83-4,08 (8H, m), 2,70 (1H, spt, J=6,84 Гц), 2,13 (3H, s), 1,22 (3H, d, J=6,84 Гц), 1,03 (3H, d, J=6,84 Гц).

Масса/заряд (ESI) M+H: 567,2.

Способ 11.

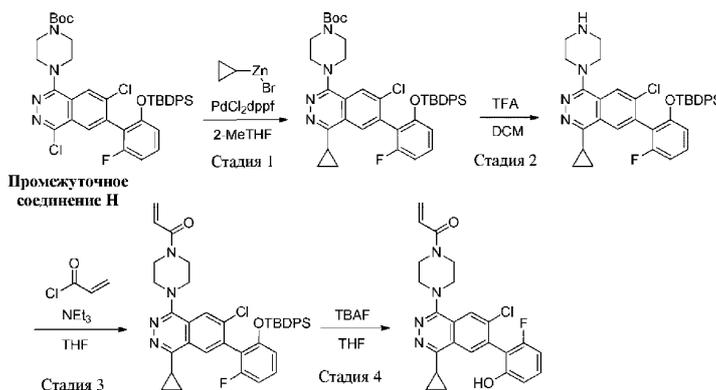
Стадии 1-5 выше в соответствии со следующим.

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

Отдельные примеры.

Пример 12.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В 20-мл флакон, заполненный трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение Н, 0,060 г, 0,082 ммоль), добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,033 г, 0,041 ммоль) и 2-метилтетрагидрофураном (2,0 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к.т. в течение 10 мин перед добавлением бромида циклопропилцинка (0,5 М в THF, 0,820 мл, 0,410 ммоль; Rieke Metals, Линкольн, Небраска, США) с помощью шприца. Реакционную

смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч перед охлаждением до к.т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (24 г силикагеля, от 0 до 30% ацетона в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,31-8,38 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,00-1,15 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 737,4.

Стадия 2. 6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фталазин.

Трифторуксусную кислоту (0,316 мл, 4,10 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата в DCM (0,7 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и повышали ее основность с применением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фталазина.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,30-8,36 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,33 (q, J=7,1 Гц, 4H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,36-6,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 637,2.

Стадия 3. 1-(4-(6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,32-8,38 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,41-6,47 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 4H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 691,2.

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

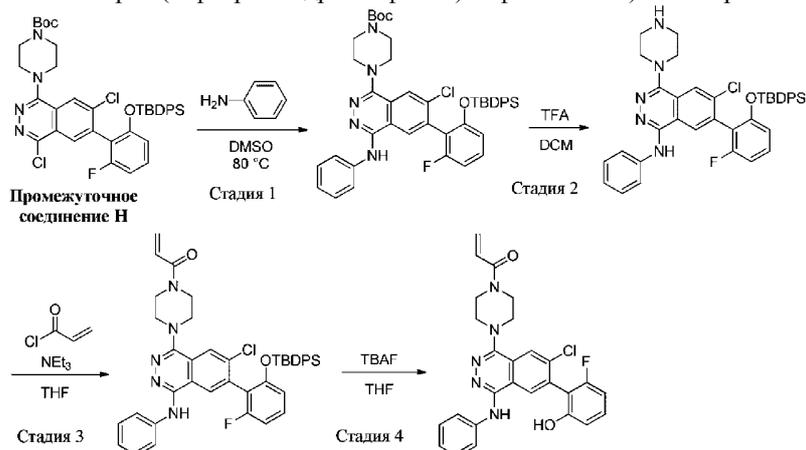
В 20-мл флакон, заполненный 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-оном (0,022 г, 0,032 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (2,0 мл) с последующим добавлением раствора фторида тетрабутиламония (1,0 М раствор в THF, 0,070 мл, 0,070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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 453,2.

## Пример 13.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,17-8,25 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 9H), 0,69-0,75 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 788,2.

Стадия 2. 7-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,19-8,26 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 5H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 5H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 4H), 3,16-3,27 (m, 4H), 0,70-0,76 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 688,2.

Стадия 3. 1-(4-(6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)-фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

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

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 742,3.

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

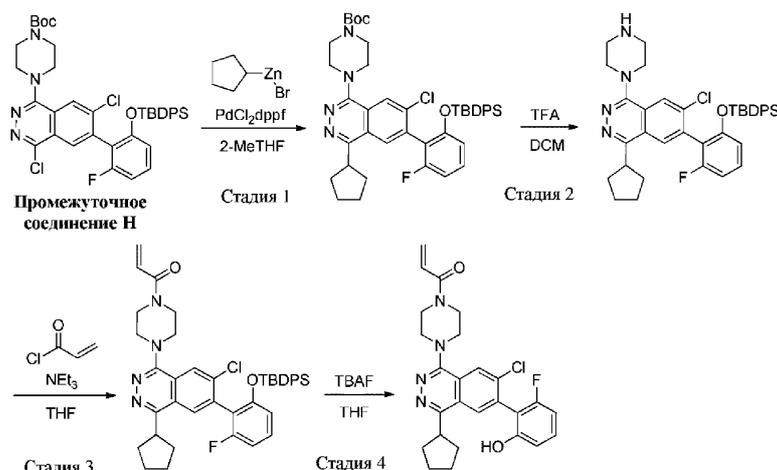
Аналогично примеру 12, стадия 4, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(4-анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 504,2.

## Пример 14.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,18-8,22 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,09 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,44-3,51 (m, 4H), 2,03-2,23 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 9H), 0,62-0,67 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 765,2.

Стадия 2. 6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил)фталазин.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,17-8,21 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 3H), 0,59-0,67 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 665,2.

Стадия 3. 1-(4-(6-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,18-8,25 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H), 6,99-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 1,80-1,96 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 0,62-0,67 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 719,2.

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

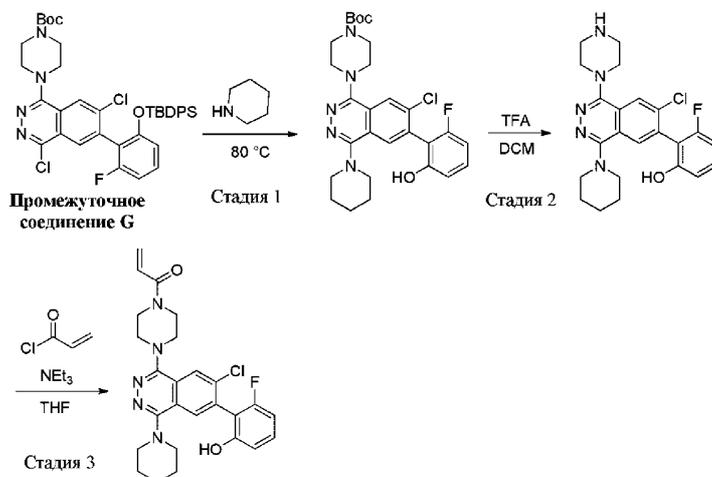
Аналогично примеру 12, стадия 4, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 481,2.

Пример 15.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,09-8,14 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 8H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,48-1,53 (m, 9H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 542,2.

Стадия 2. 2-(7-Хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенол. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,09-8,13 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 4H), 3,12-3,21 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H), 1,64-1,69 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 442,2.

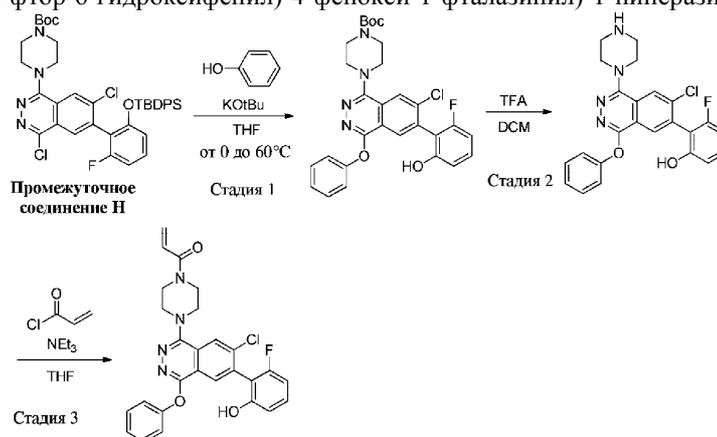
Стадия 3. 1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 496,2.

Пример 16.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В сухую 50-мл круглодонную колбу загружали фенол (0,130 г, 1,381 ммоль) и тетрагидрофуран (3,0 мл).

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

Масса/заряд (ESI) M+N: 551,2.

Стадия 2. 2-(7-Хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенол.

Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция 4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,37-8,42 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+N: 451,2.

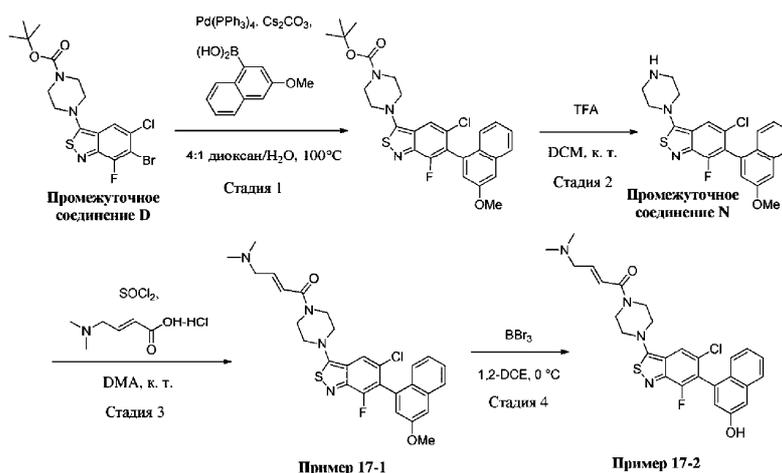
Стадия 3. 1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+N: 505,2.

Примеры 17-1 и 17-2.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

Масса/заряд (ESI) M+N: 528,0.

Стадия 2. 5-Хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол.

В раствор трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (327 мг, 0,56 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,04 мл, 13,9 ммоль) с помощью шприца. Полученный раствор желтого цвета перемешивали при к.т. в течение 4 ч. и затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-25% MeOH в DCM) с получением моносоли TFA 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола.

Масса/заряд (ESI) M+N: 428,0.

Стадия 3. (2E)-1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,3 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H).

Масса/заряд (ESI) M+N: 539,2.

Стадия 4. (2E)-1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он.

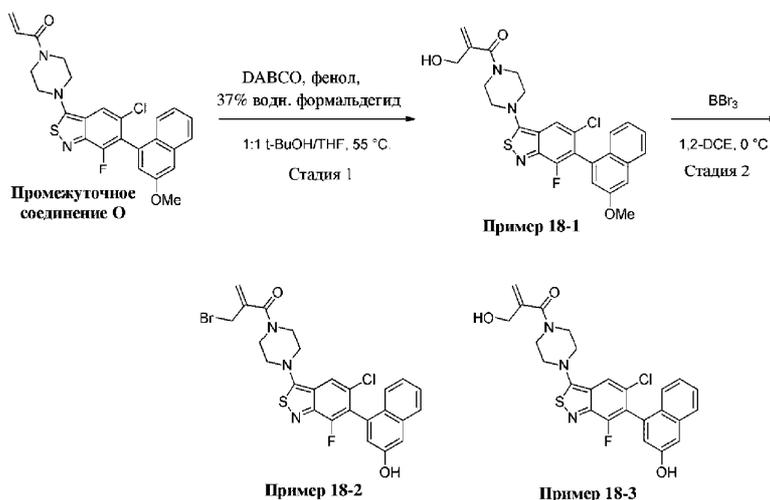
К раствору (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она (23,5 мг, 0,044 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (4 мл) при 0°C по каплям добавляли трибромид бора (1,0 М в гексанах, 218 мкл, 0,22 ммоль) с помощью шприца. Полученную взвесь желтого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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 525,0.

Примеры от 18-1 до 18-3.

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



Стадия 1. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидрокси-1-пропен-1-он). Во флакон загружали раствор 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-нафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение O, 29 мг, 0,06 ммоль) в трет-бутаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл). Последовательно добавляли фенол (5,7 мг, 0,06 ммоль), DABCO (20,3 мг, 0,18 ммоль) и формальдегид (37% водный раствор, 24 мкл, 0,24 ммоль). Полученный раствор герметизировали и нагревали при 55 °C в течение 29 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между водой (6 мл) и 10:1 DCM/MeOH. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали еще два раза с помощью 10:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3,5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидрокси-1-пропен-1-он).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,12 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 512,0.

Стадия 2. 2-(Бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидрокси-1-пропен-1-он).

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 560,0.

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

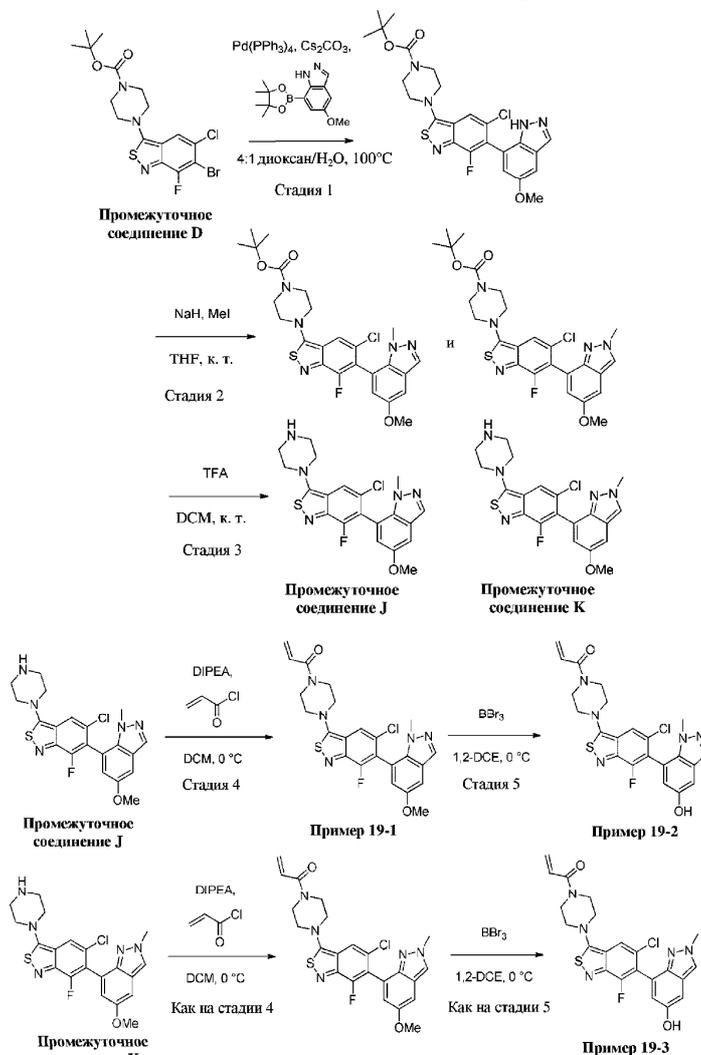
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H),

7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI) M+H: 498,0.

Примеры от 19-1 до 19-3.

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

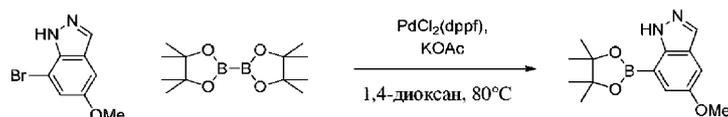


Стадия 1. трет-Бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1H-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 518,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,90 (br. s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).



5-Метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол.

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

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 275,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 532,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 5-Хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение J) и 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2Н-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение K).

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

Пик первого элюируемого соединения: Моносолевая TFA 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение J).

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 432,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Пик второго элюируемого соединения: Моносолевая TFA 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2Н-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение K).

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 432,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

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

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 486,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Стадия 5. 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

К охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (72,5 мг, 0,15 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) по каплям добавляли раствор триборида бора (1,0 М в гексанах, 746 мкл, 0,75 ммоль) с помощью шприца. Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 3,75 ч. и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали дважды с помощью смеси 4:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-6% DCM/MeOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

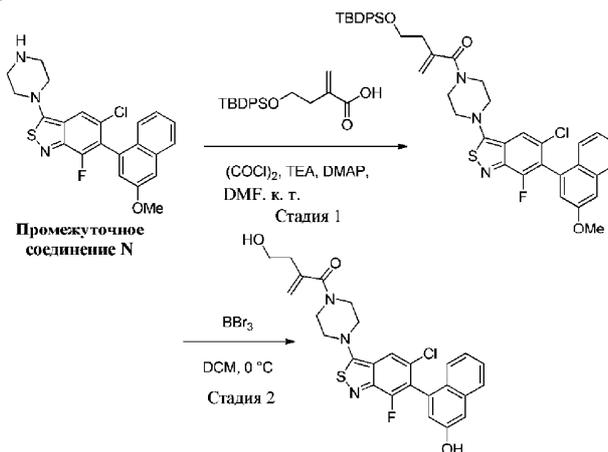
Синтез 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она выполняли с применением промежуточного соединения К из стадии 3, стадий 4 и 5, как указано выше, с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Пример 20.

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



Стадия 1. 4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-нафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-он.

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

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 764.

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

К раствору 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-нафтаген-1-

ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-она (85 мг, 0,11 ммоль) и DCM (2 мл) добавляли 2 М раствор  $\text{BBr}_3$  (0,28 мл, 0,56 ммоль) в DCM при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью воды, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-50% гептан/3:1 EtOAc:EtOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанола.

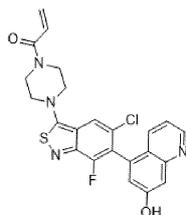
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=12$  Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 2,42 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -123,8 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI)  $M+H$ : 512.

Пример 21.

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

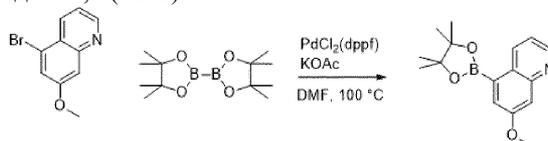


1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он получали из промежуточного соединения D с помощью способа 1 с применением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина (синтез ниже) со следующими изменениями: на стадии 7 применяли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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,81 (dd,  $J=4,2$ , 1,3 Гц, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,28 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=8,4$ , 4,3 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 1H), 6,40 (dd,  $J=16,8$ , 1,6 Гц, 1H), 5,78-5,87 (m, 1H), 4,01 (br. s., 2H), 3,89 (br. s., 2H), 3,50-3,60 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -121,33 (s, 1F).

MS (ESI, +ve) масса/заряд: 469,1 ( $M+1$ ) $^+$ .



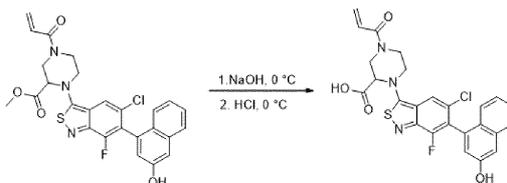
7-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин.

Раствор 5-бром-7-метоксихинолина (0,407 г, 1,71 ммоль, OxChem, Вуд Дейл, Иллинойс, США), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,912 г, 3,59 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,051 г, 0,070 ммоль) и ацетата калия (0,503 г, 5,13 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч, затем при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (2×75 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на диоксид кремния и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-80% гептан/EtOAc) с получением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина.

MS (ESI, +ve) масса/заряд: 286,1 ( $M+1$ ) $^+$ .

Пример 22.

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



К раствору метил-4-акрилоил-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата (пример 7-3, 0,022 г, 0,042 ммоль) в THF/EtOH (1:1; 6 мл) при 0°C добавляли NaOH (5 н. водн.; 1,0 мл, 5,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь подкисляли с помощью 5н. HCl при 0°C, экстрагировали с помощью EtOAc и очищали с помощью HPLC с получением 1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-

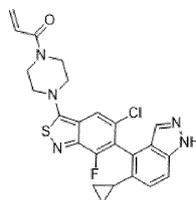
ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоновой кислоты.

Масса/заряд (ESI, +ve) 512,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Пример 23.

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

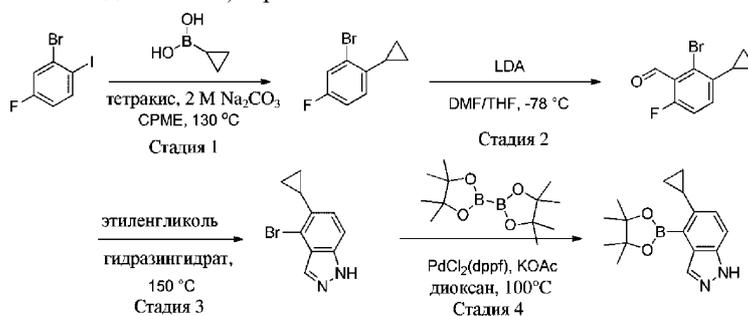


Пример 23 получали, как описано в способе 1, с применением (5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоты (см. синтез ниже) на стадии 7, и при этом исключалась стадия 8-3.

Масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

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



Стадия 1. 2-Бром-1-циклопропил-4-фторбензол.

В 2-л круглодонную колбу при температуре окружающей среды добавляли 2-бром-4-фтор-1-йодбензол (22 г, 73,1 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (12,6 г, 146 ммоль) в циклопентилметилом эфире (1,1 л). Добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М водн.; 183 мл) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного N<sub>2</sub> в течение 20 мин. Добавляли тетракис (8,45 г, 7,31 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного N<sub>2</sub> в течение 20 мин. Реакционную смесь затем переносили в 5-л автоклав в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали до 130°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью диэтилового эфира (200 мл). К фильтрату добавляли воду (500 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2×300 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 100% петролейный эфир) с получением 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензола.

GC-MS масса/заряд: 214/216.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36-7,23 (m, 1H), 6,95 (dt, J=7,0, 1,5 Гц, 2H), 2,09 (ddd, J=13,8, 8,5, 5,4 Гц, 1H), 1,12-0,88 (m, 2H), 0,76-0,50 (m, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид.

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

GC-MS масса/заряд: 242.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,43 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,26-7,12 (m, 1H), 7,06 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 2,15 (td,  $J=8,4, 4,3$  Гц, 1H), 1,17-0,94 (m, 2H), 0,78-0,52 (m, 2H).

Стадия 3. 4-Бром-5-циклопропил-1H-индазол.

В 100-мл герметизированную пробирку добавляли 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид (4 г, 16,5 ммоль) и гидрат гидразина (4,0 мл, 82 ммоль) в этиленгликоле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $90^\circ\text{C}$  и затем нагревали до  $150^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли ледяную воду (40 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 40$  мл). Объединенные органические слои промывали водой ( $2 \times 40$  мл) и соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным водным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0-20% EtOAc/гексан) с получением 4-бром-5-циклопропил-1H-индазола. Соединение очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (УМС:  $\text{C}_{18}$ ,  $150 \times 20$  мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% TFA в воде и ацетонитрил; расход: 15 мл/мин.) с получением чистого соединения.

MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 237/239,0 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,97 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,21 (tt,  $J=8,5, 5,3$  Гц, 1H), 1,24-0,87 (m, 2H), 0,93-0,33 (m, 2H).

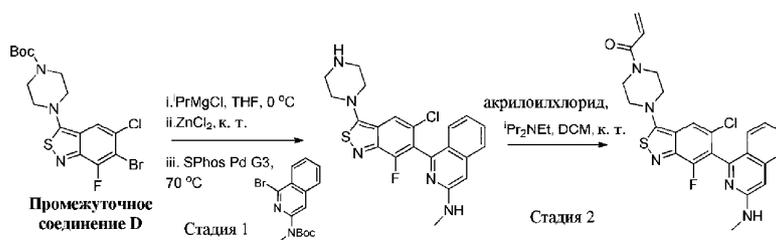
Стадия 4. 5-Циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновая кислота.

В 100-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-циклопропил-1H-индазол (0,62 г, 2,6 ммоль) и бис-(пинаколато)дибор (0,996 г, 3,92 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл); добавляли ацетат калия (0,77 г, 7,84 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,213 г, 0,261 ммоль); реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного  $\text{N}_2$  в течение 10 мин, затем нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0-50% EtOAc/гексан). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонка Grace; 0-70% MeCN/вода) с получением 5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоты. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 285,2 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,88 (s, 1H), 8,13 (q,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,83 (dd,  $J=8,8, 1,4$  Гц, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 1,38 (d,  $J=1,4$  Гц, 12H), 1,07-0,85 (m, 2H), 0,75-0,48 (m, 2H).

Пример 24.

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



Стадия 1. 1-(5-Хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол-6-ил)-N-метилизохинолин-3-амин.

В раствор трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 30 мг, 0,067 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор хлорида изопропилмагния (2,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,050 мл, 0,100 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением хлорида цинка (1,9 М раствор в 2-метилтетрагидрофуране, 0,053 мл, 0,100 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 40 мин. Затем реакционную смесь переносили во флакон, содержащий Sphos Pd G3 (5,76 мг, 6,66 мкмоль) и трет-бутил-(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамат (24,7 мг, 0,073 ммоль, см. синтез ниже), и нагревали до  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 6-20% MeOH в DCM обеспечивала получение 1-(5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол-6-ил)-N-метилизохинолин-3-амина.

Масса/заряд (ESI, +ve) 428,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

Синтез трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата.

В раствор 1-бромизохинолин-3-амина (200 мг, 0,897 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в тетрагидрофуране (5 мл) при к.т. добавляли бис-(триметилсилил)амид натрия (1 М

раствор в тетрагидрофуране, 1,79 мл, 1,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин перед добавлением раствора Вос-ангидрида (0,208 мл, 0,897 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин перед разбавлением с помощью нас. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-20% EtOAc в гептане обеспечивала получение трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 345,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

В раствор трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата (140 мг, 0,433 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 22,52 мг, 0,563 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением метилиодида (0,033 мл, 0,520 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% EtOAc в гептане обеспечивала получение трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 8,25 (d, J=8,61 Гц, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 359,1 (M+H)<sup>+</sup>.

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

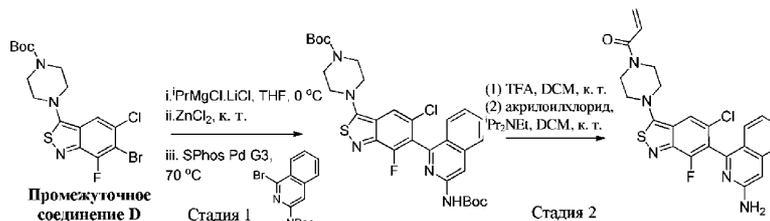
Процедура аналогична способу 1, стадии 8-2. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-14% MeOH в DCM на протяжении 15 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 25.

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



Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-1-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Процедура аналогична примеру 25, стадии 1, применяли раствор 1,3 М хлорида изопропилмагния-лития в THF вместо раствора хлорида изопропилмагния и бис-(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбонат (синтез ниже) вместо трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата.

Масса/заряд (ESI, +ve) 614,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Синтез бис-(2-метил-2-пропанил)(1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбоната.

В раствор 1-бромизохинолин-3-амина (1,0 г, 4,48 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в DCM (50 мл) при 0 °C добавляли Вос-ангидрид (3,12 мл, 13,45 ммоль) и DMAP (0,055 г, 0,448 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью нас. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% EtOAc в гептане на протяжении 15 мин обеспечивала получение бис-(2-метил-2-пропанил)(1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбоната.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 8,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 1,44 (s, 18H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 267,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

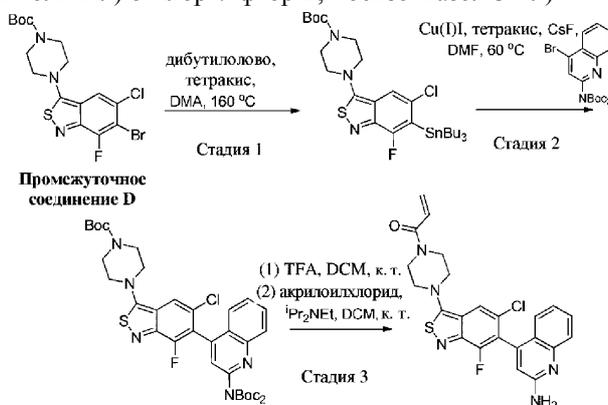
Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на стадии 8-1 вместо 4 М HCl в диоксане/MeOH применяли TFA в DCM. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-12% MeOH в DCM. Этот материал затем подвергали SFC-очистке: колонка с использованием диола (21,2×250 мм, 5 мкм) с применением 17% (20 mM  $\text{NH}_3$  в MeOH) в сверхкритическом  $\text{CO}_2$  (общий расход составлял 7 г/мин), с получением 1-(4-(6-(3-амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, J=10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,2 (dd, J=1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,70 (dd, J=1,5, 10,8 Гц, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 26.

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



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

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 662,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Метил-2-пропанил-4-(6-(2-(бис-((2-метил-2-пропанил)окси)карбонил)амино)-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинкарбоксилат.

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

Масса/заряд (ESI, +ve) 714,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

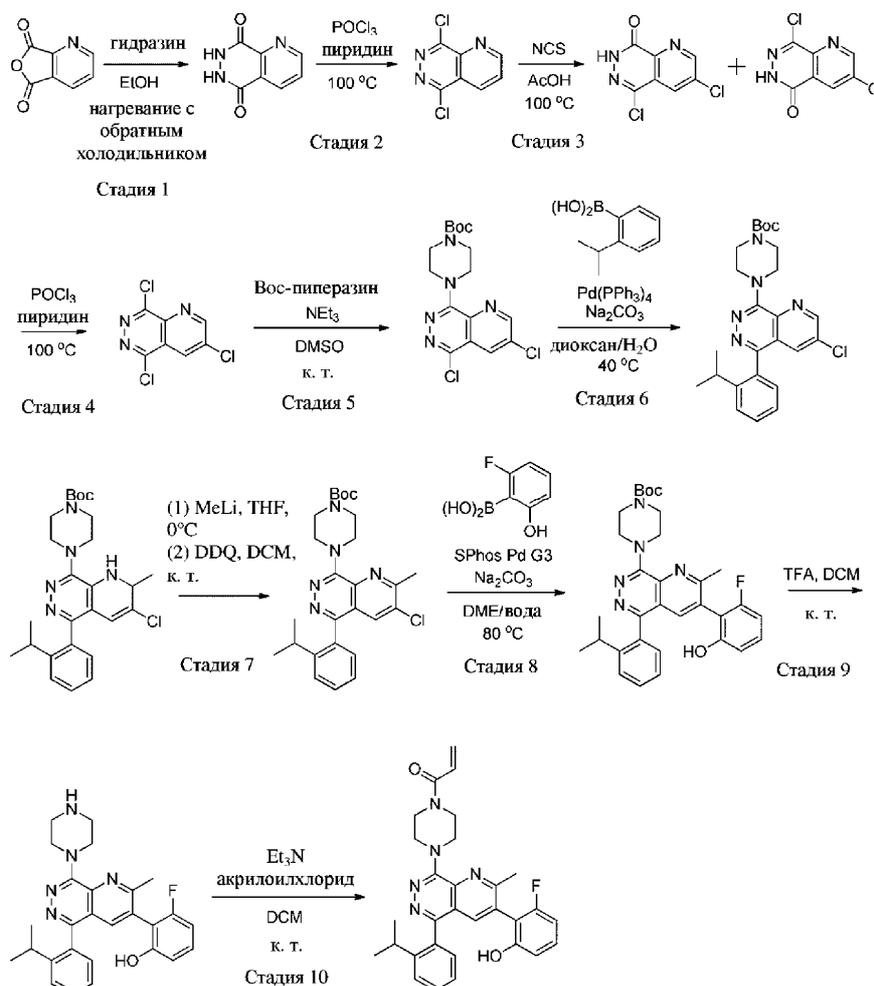
Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на стадии 8-1 вместо 4 M HCl в диоксане/MeOH применяли TFA в DCM.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, J=7,6 Гц, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, J=1,8, 16,6 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=1,8, 10,6 Гц, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 27.

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



Стадия 1. 6,7-Дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дион.

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 164,1.

Стадия 2. 5,8-Дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин.

Пиридин (4,57 мл, 53,7 ммоль) добавляли к смеси неочищенного 6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-диона (4,38 г, 26,8 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (20,1 мл, 215 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (250 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью EtOAc (250 мл).

Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (200 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 9,41 (1H, dd, J=4,30, 1,56 Гц), 8,65 (1H, dd, J=8,41, 1,56 Гц), 8,02 (1H, dd, J=8,41, 4,30 Гц).

Масса/заряд (ESI) M+H: 200,0.

Стадия 3. 3,5-Дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он.

N-Хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) добавляли к перемешиваемому раствору 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазина (950 мг, 4,75 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (634 мг, 4,75 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали в течение

ние еще 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали три раза с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 75% EtOAc в гептане) обеспечивала получение региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-онового соединения и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она.

Масса/заряд (ESI) M+H: 215,9.

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

Пиридин (2,024 мл, 23,79 ммоль) добавляли к региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она (2,57 г, 11,90 ммоль) в оксихлориде фосфора (8,90 мл, 95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (150 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (150 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 9,27 (1H, d, J=2,35 Гц), 8,58 (1H, d, J=2,35 Гц).

Масса/заряд (ESI) M+H: 233,9.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

1-Вос-пиперазин (278 мг, 1,494 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина (292 мг, 1,245 ммоль) и триэтиламина (0,350 мл, 2,491 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч перед разбавлением с помощью EtOAc (75 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (75 мл).

Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 25% ацетона в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата, первого из двух элюируемых региоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 9,01 (1H, d, J=2,54 Гц), 8,43 (1H, d, J=2,54 Гц), 4,04-4,15 (4H, m), 3,64-3,70 (4H, m), 1,50 (9H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 384,0.

Стадия 6. трет-Бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,95 (1H, d, J=2,35 Гц), 7,72 (1H, d, J=2,54 Гц), 7,45-7,53 (2H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 4,04-4,23 (4H, m), 3,66-3,73 (4H, m), 2,67 (1H, spt, J=6,75 Гц), 1,48 (9H, s), 1,16 (3H, d, J=6,85 Гц), 1,03 (3H, d, J=6,85 Гц).

Масса/заряд (ESI) M+H: 468,2.

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

Метиллитий (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,137 мл, 0,219 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (93 мг, 0,199 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при -78°C.

Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин перед обеспечением нагревания до  $0^{\circ}\text{C}$  и ее перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли дополнительное количество метиллития (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,068 мл, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин перед обеспечением нагревания до  $0^{\circ}\text{C}$  и ее перемешивали в течение еще 15 мин. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI) M+H: 484,3.

4,5-Дихлор-3,6-диоксо-1,4-циклогексадиен-1,2-дикарбонитрил (45,0 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (96 мг, 0,198 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и промывали с помощью воды (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 7,72 (1H, s), 7,51-7,55 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 4,08-4,25 (4H, m), 3,71-3,79 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,73 (1H, spt, J=6,68 Гц), 1,54 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6,85 Гц), 1,07 (3H, d, J=6,85 Гц).

Масса/заряд (ESI) M+H: 482,1.

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

трет-Бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-b]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат (78 мг, 0,162 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (101 мг, 0,647 ммоль, Combi-Blocks), Sphos Pd G3 (14,00 мг, 0,016 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,324 мл, 0,647 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) в атмосфере аргона и затем нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали с помощью воды (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-b]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (66 мг, 0,118 ммоль, выход 73,1%).

Масса/заряд (ESI) M+H: 558,2.

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

Трифторуксусную кислоту (0,2 мл, 2,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 0,115 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил)фенола.

Масса/заряд (ESI) M+H: 458,1.

Стадия 10. 1-(4-(3-(2-Фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

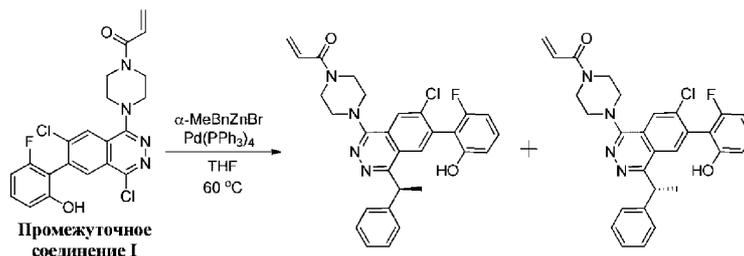
Акрилоилхлорид (9,45 мкл, 0,116 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил)фенола (53 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,049 мл, 0,348 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-5-(2-(2-пропан-1-ил)фенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 9,51 (0,6H, br s), 8,98 (0,4H, br s), 7,63 (0,4H, s), 7,58 (0,6H, s), 7,35-7,43 (2H, m), 7,10-7,26 (3H, m), 6,78 (1H, dd, J=16,63, 8,22 Гц), 6,59-6,71 (2H, m), 6,36 (1H, dd, J=16,82, 1,57 Гц), 5,78 (1H, dd, J=10,56, 1,37 Гц), 4,10-4,38 (4H, m), 3,80-4,03 (4H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,61 (1,2H, s), 2,59 (1,8H, s), 0,91-1,08 (6H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 512,3.

## Пример 28.

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



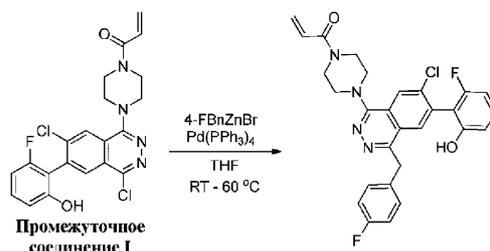
Смесь бромида  $\alpha$ -метилбензилцинка (0,5 М в THF, 492 мкл, 0,246 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (5,68 мг, 4,92 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, s), 8,15 (0,33H, s), 8,10 (0,67H, s), 7,19-7,31 (5H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 6,86 (1H, dd,  $J=16,73, 10,66$  Гц), 6,62-6,78 (2H, m), 6,27 (1H, dd,  $J=16,82, 1,96$  Гц), 5,80 (1H, dd,  $J=10,66, 1,86$  Гц), 4,94-5,01 (1H, m), 3,93-4,03 (4H, m), 3,49-3,60 (4H, m), 1,81 (3H, d,  $J=7,04$  Гц).

Масса/заряд (ESI)  $M+H$ : 517,1.

## Пример 29.

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



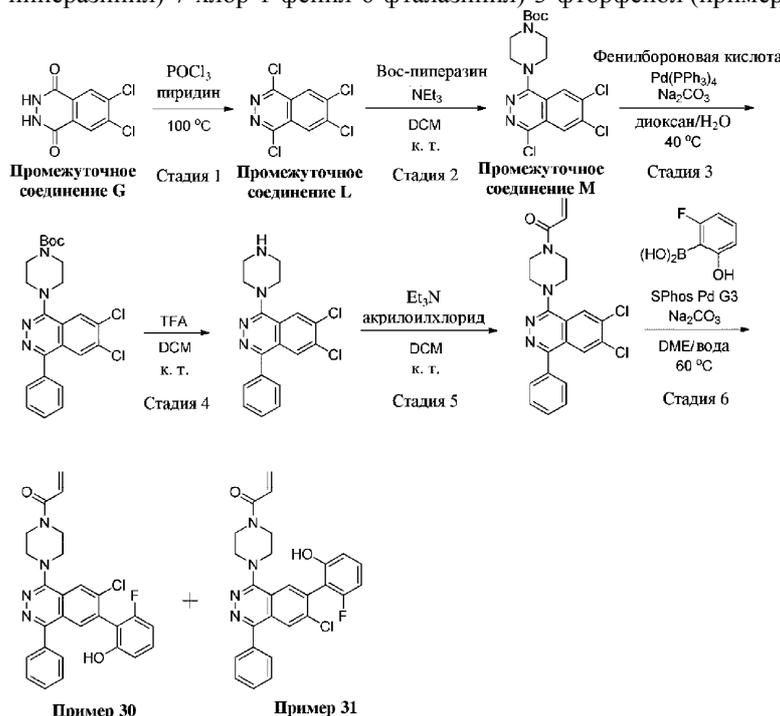
Хлорид 4-фторбензилцинка (0,5 М в THF, 0,089 мл, 0,044 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение I, 18 мг, 0,040 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (4,65 мг, 4,02 мкмоль, Strem Chemicals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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ : 8,32 (1H, s) 8,19 (1H, s), 7,26-7,34 (3H, m) 6,98 (2H, t,  $J=8,71$  Гц) 6,69-6,91 (3H, m) 6,28 (1H, dd,  $J=16,92, 1,86$  Гц) 5,82 (1H, dd,  $J=10,56, 1,76$  Гц) 4,54-4,65 (2H, m) 3,99 (4H, m) 3,58 (4H, m).

Масса/заряд (ESI)  $M+H$ : 521,2.

Примеры 30 и 31.

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



Стадия 1. 1,4,6,7-тетрахлорфталазин (промежуточное соединение L). Пиридин (431 мкл, 5,28 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (промежуточное соединение G, 610 мг, 2,64 ммоль) в оксихлориде фосфора (2,4 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (75 мл) при ~10°C. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали с помощью воды с получением 1,4,6,7-тетрахлорфталазина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,43 (2H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 266,9.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M).

1-Вос-пиперазин (340 мг, 1,824 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1,4,6,7-тетрахлорфталазина (промежуточное соединение L, 543 мг, 2,027 ммоль) и триэтиламина (0,846 мл, 6,08 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество 1-вос-пиперазина (340 мг, 1,824 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 23 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл).

Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ: 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 3,68-3,75 (4H, m), 3,45-3,52 (4H, m), 1,51 (9H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 417,0.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

дихлор-4-фенилфалазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d), δ: 8,13 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,62-7,67 (2H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 3,65-3,74 (4H, m), 3,44-3,53 (4H, m), 1,47 (9H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 459,1.

Стадия 4. 6,7-Дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фалазин.

трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфалазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 0,148 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (1 мл, 13,46 ммоль) при к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали два раза с помощью DCM (25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фалазина, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Масса/заряд (ESI) M+H: 359,0.

Стадия 5. 1-(4-(6,7-Дихлор-4-фенилфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ: 8,20 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,66-7,75 (2H, m), 7,54-7,62 (3H, m), 6,66 (1H, dd, J=16,63, 10,37 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,96 Гц), 5,78 (1H, dd, J=10,56, 1,96 Гц), 3,85-4,04 (1H, m), 3,53-3,72 (1H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 431,2.

Стадия 6. 2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фалазинил)-3-фторфенол и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фалазинил)-3-фторфенол.

1-(4-(6,7-Дихлор-4-фенилфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (43 мг, 0,104 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновую кислоту (17,84 мг, 0,114 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), Sphos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,156 мл, 0,312 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (8,92 мг, 0,057 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и SPhos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси из двух региоизомерных продуктов. Препаративная хроматография с обращенной фазой (XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 150×30 мм; от 35 до 55% (0,1% TFA в воде) в (0,1% TFA в ацетонитриле); расход=30 мл/мин.) обеспечивала получение разделенных региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие отдельные региоизомеры, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM, и органические экстракты концентрировали под вакуумом. Разделенные региоизомеры дополнительно по отдельности очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане). 2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фалазинил)-3-фторфенол (пример 30) представлял собой первый элюируемый региоизомер, получаемый в результате проведения препаративной хроматографии с обращенной фазой.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ: 8,21 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,62-7,69 (2H, m), 7,45-7,51 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 6,81-6,90 (1H, m), 6,75 (1H, t, J=8,41 Гц), 6,65 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,38 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,79 (1H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 3,86-4,02 (4H, m), 3,57-3,76 (4H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 489,0.

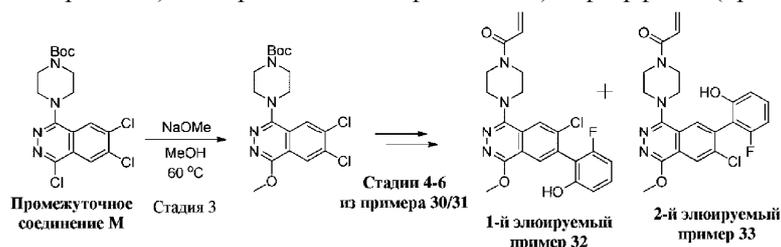
2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фалазинил)-3-фторфенол (пример 31) представлял собой второй элюируемый региоизомер, получаемый из колонки с обращенной фазой.

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

Масса/заряд (ESI) M+H: 489,1.

Примеры 32 и 33.

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



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

Стадия 3. трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-4-метоксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ: 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, s), 4,22 (3H, s), 3,68-3,73 (4H, m), 3,33-3,38 (4H, m), 1,51 (9H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 413,1.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ: 8,23 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,32 (1H, td, J=8,31, 6,46 Гц), 6,88 (1H, d, J=8,22 Гц), 6,77-6,83 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,79 (1H, dd, J=10,47, 1,86 Гц), 4,18 (3H, s), 3,79-4,05 (4H, m), 3,34-3,54 (4H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 443,1.

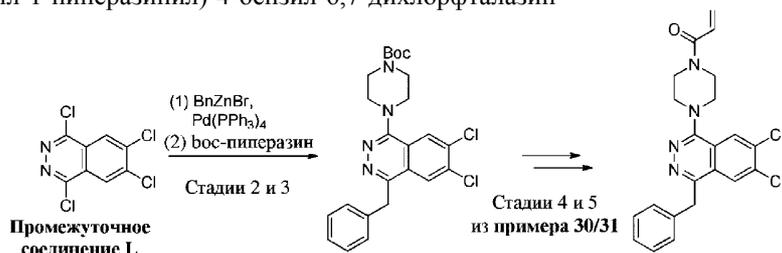
Второй элюируемый региоизомер: 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 33).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ: 8,32 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,32 (1H, td, J=8,27, 6,55 Гц), 6,89 (1H, d, J=8,22 Гц), 6,77-6,83 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=17,02, 10,56 Гц), 6,30 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,75 (1H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 4,22 (3H, s), 3,67-3,98 (4H, m), 3,25-3,55 (4H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 443,1.

Пример 34.

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



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

Стадии 2 и 3. трет-Бутил-4-(4-бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,11 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,27-7,35 (4H, m), 7,20-7,25 (1H, m)

4,59 (2H, s) 3,69-3,74 (4H, m) 3,44-3,49 (4H, m) 1,52 (9H, s).

Масса/заряд (ESI) M+H: 473,1.

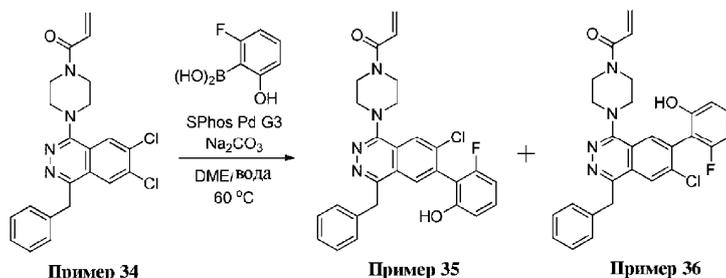
Со стадии 5. 1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6,7-дихлорфталазин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ ppm 8,13 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,28-7,36 (4H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,57 Гц), 5,78 (1H, dd, J=10,56, 1,56 Гц), 4,61 (2H, s), 3,83-4,01 (4H, m), 3,48-3,62 (4H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 427,1.

Примеры 35 и 36.

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



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ: 8,13 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,12-7,37 (6H, m), 6,91 (1H, d, J=8,22 Гц), 6,77 (1H, t, J=8,61 Гц), 6,64 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,79 (1H, dd, J=10,56, 1,96 Гц), 4,55 (2H, s), 3,34-4,01 (8H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 503,1.

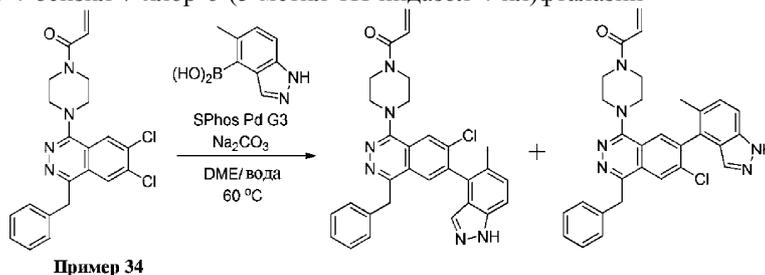
2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-1-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 36) представлял собой второй элюируемый региоизомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,12 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,41 Гц), 6,76 (1H, t, J=8,31 Гц), 6,58 (1H, dd, J=16,82, 10,76 Гц), 6,28 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,75 (1H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 4,54 (2H, s), 3,32-3,93 (8H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 503,1.

Пример 37.

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



Пример 37 получали аналогично примерам 35 и 36 с использованием 5-метил-1H-индазол-4-илбороновой кислоты (Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) вместо 2-фтор-6-

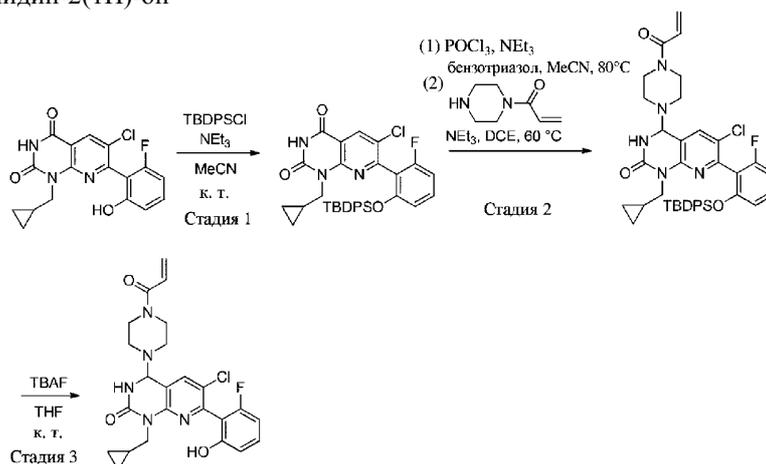
гидроксифенилбороновой кислоты. В данном варианте осуществления два региоизомерных продукта не были разделены.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 8,23 (0,6H, s), 8,22 (0,4H, s), 8,02 (0,4H, s), 8,00 (0,6H, s), 7,19-7,57 (8H, m), 6,68 (0,4H, dd,  $J=16,82, 10,56$  Гц), 6,60 (0,6H, dd,  $J=16,82, 10,56$  Гц), 6,38 (0,4H, dd,  $J=16,63, 1,76$  Гц), 6,32 (0,6H, dd,  $J=16,82, 1,76$  Гц), 5,79 (0,4 H, dd,  $J=10,56, 1,76$  Гц), 5,73 (0,6H, dd,  $J=10,56, 1,76$  Гц), 4,67 (1,2H, s), 4,60 (0,8H, s), 3,74-4,06 (4H, m), 3,46-3,70 (4H, m), 2,21 (1,8H, s), 2,06 (1,2H, s).

Масса/заряд (ESI)  $M+H$ : 523.

Пример 38.

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



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

Стадия 1. 7-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

трет-Бутилхлордифенилсилан (0,036 мл, 0,139 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (42 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,464 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Масса/заряд (ESI)  $M+H$ : 599,8.

Стадия 2. 4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Оксихлорид фосфора (0,087 мл, 0,933 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, 0,117 ммоль), триэтиламина (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (167 мг, 1,400 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный осадок поглощали в 1,2-дихлорэтане (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,148 мл, 1,050 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч перед нагреванием до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный осадок снова поглощали с помощью 1,2-дихлорэтана (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Орга-

нический слой отделяли, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, который забирали на следующую стадию без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI) M+H: 721,8.

Стадия 3. 4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

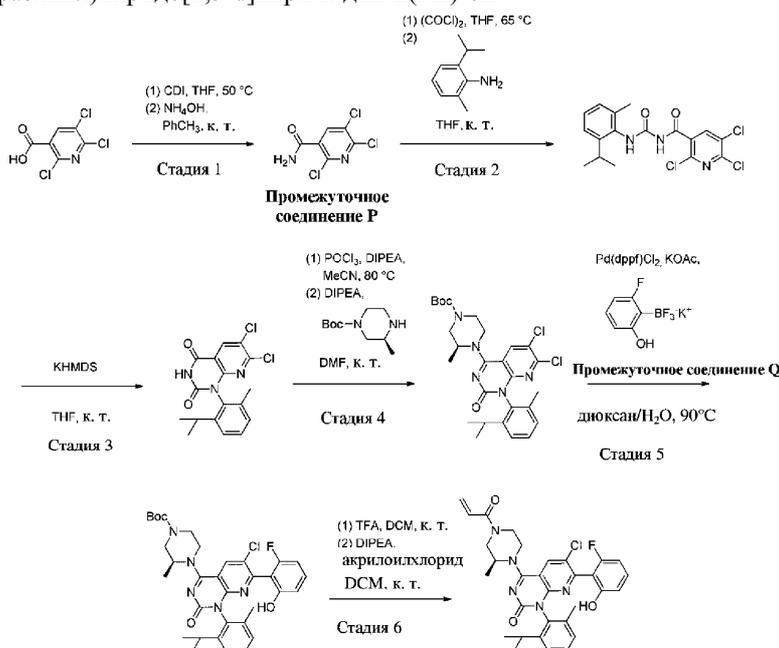
Фторид тетрабутиламония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,025 мл, 0,025 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (6 мг, 8,31 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл).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

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta$ : 8,04 (1H, s), 7,26-7,33 (1H, m), 6,82 (1H, d, J=8,29 Гц), 6,71 (1H, t, J=8,91 Гц), 6,51 (1H, dd, J=16,79, 10,57 Гц), 6,30 (1H, dd, J=16,79, 1,45 Гц), 5,72 (1H, dd, J=10,47, 1,55 Гц), 4,15 (2H, br d, J=6,43 Гц), 3,69-3,90 (8H, m), 1,14-1,27 (4H, m), 0,73-0,88 (1H, m).

Масса/заряд (ESI) M+H: 483,8.

Пример 39.

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



Стадия 1. 2,5,6-Трихлорникотинамид (промежуточное соединение P).

1,1'-Карбонилдимидазол (40 г, 247 ммоль) порциями добавляли к 2,5,6-трихлорникотиновой кислоте (50,7 г, 224 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) в THF (400 мл), обеспечивая прекращение выделения газа между добавлениями. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем дегазировали в кожухе под вакуумом и промывали с помощью азота ( $\times 2$ ). Полученную смесь нагревали до 50 °C в течение 60 мин, затем разбавляли с помощью толуола (100 мл) и концентрировали до половины объема. Полученную смесь охлаждали до 0 °C и медленно добавляли гидроксид аммония (60 мл, 437 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали с помощью воды ( $3 \times 100$  мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в 9:1 гептан/EtOAc (300 мл) и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали и оставшийся исходный раствор частично выпаривали до половины объема, охлаждали до 0 °C и фильтровали. Две порции отфильтрованных твердых веществ объединяли с получением 2,5,6-трихлорникотинамида.

Стадия 2. 2,5,6-Трихлор-N-((2-изопропил-6-метилфенил)карбамоил)никотинамид.

К смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 1,13 г, 5,0 ммоль) в THF (30 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 2,7 мл, 5,4 ммоль). Полученную взвесь нагревали при 65 °C в течение 40 мин, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли 2-изопропил-6-метиланилин (0,80 мл, 5,36 ммоль, Enamine,

Monmouth Junction, Нью-Джерси, США) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в 5:1 гептан/EtOAc (10 мл) и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 2,5,6-трихлор-N-((2-изопропил-6-метилфенил)карбамоил)никотинамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 9,63 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,14 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 400,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6,7-Дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К смеси 2,5,6-трихлор-N-((2-изопропил-6-метилфенил)карбамоил)никотинамида (1,45 г, 3,6 ммоль) в THF (20 мл) добавляли KHMDS (1 M раствор в THF, 7,5 мл, 7,5 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали до 1/3 объема и гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 6,7-дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)пиридо[2,3-b]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 364,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси неочищенного 6,7-дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (1,50 мл, 8,6 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (0,50 мл, 5,3 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (15 мл) и обрабатывали с помощью DIPEA (1,50 мл, 8,6 ммоль), затем с помощью (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (900 мг, 4,5 ммоль, ArkPharm Inc., Arlington Heights, Иллинойс, США). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, а затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл). Смесь промывали с помощью воды (10 мл) и солевого раствора (10 мл), и органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 10-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: ppm 8,45 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,34 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 4,15 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,09-3,32 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 1H), 1,99 (d, J=3,7 Гц, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,50 (dd, J=1,7, 6,6 Гц, 3H), 1,18 (dd, J=6,7, 1,8 Гц, 3H), 1,09 (dd, J=6,8, 2,3 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 546,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. (3S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу загружали (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (8,3 г, 15,19 ммоль), ацетат калия (7,50 г, 76 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,495 г, 0,606 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (40 мл) и воду (8 мл) и смесь нагревали до 90°C. Добавляли (2-фтор-6-гидроксифенил)калия трифторборат (промежуточное соединение Q, 7,45 г, 34,2 ммоль) и дополнительное количество [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (0,176 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали с помощью воды (1×) и солевого раствора (1×). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 5-40% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 8,68 (br s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, J=6,3 Гц, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H), 3,91-5,15 (m, 4H), 3,67 (br s, 1H), 3,32 (br s, 2H), 2,49-2,76 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 3H), 1,53 (s, 12H), 1,14-1,29 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm -104,56 (br s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 622,1 (M+H)<sup>+</sup>.

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

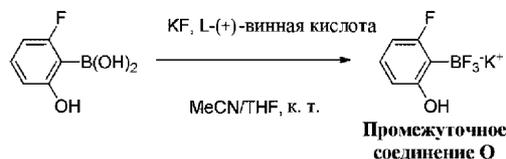
К раствору (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-6-метилфенил)-

2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (680 мг, 1,1 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и обрабатывали с помощью DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,09 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) и солевого раствора (5 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 10-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-метил-6-(2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,07 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,79-6,91 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,65 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,20 (br d, J=16,8 Гц, 1H), 5,73-5,78 (m, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,21-4,46 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,42-3,80 (m, 2H), 3,03-3,27 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 1,85 (br s, 3H), 1,32 (br t, J=5,9 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,71 - -115,50 (m, 1F), -116,16 (br s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 576,0 (M+H)<sup>+</sup>.



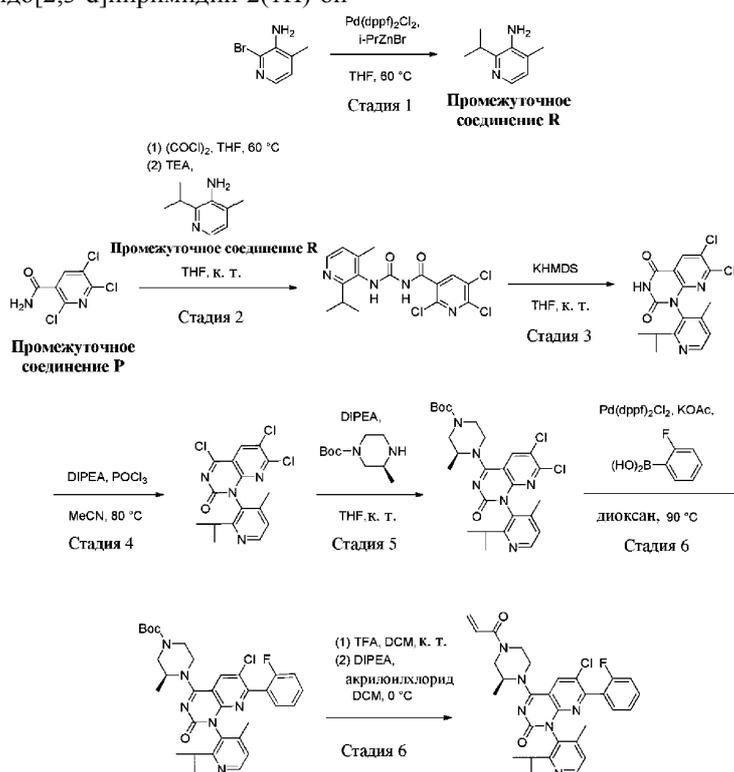
(2-Фтор-6-гидроксифенил)калия трифторборат (промежуточное соединение Q).

Раствор фторида калия (44,7 г, 770 ммоль) в воде (75 мл) добавляли к суспензии (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (30 г, 192 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) в ацетонитриле (750 мл). Смесь перемешивали в течение 2 мин, а затем добавляли раствор L-(+)-винной кислоты (72,2 г, 481 ммоль) в THF (375 мл) в течение периода времени 10 мин. с помощью капельной воронки. Смесь энергично перемешивали с помощью механической мешалки в течение 1 ч, а затем полученную суспензию фильтровали и отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью небольшого количества THF. Твердые вещества отбрасывали и фильтрат частично концентрировали до тех пор, пока твердые вещества не начинали выпадать в осадок из раствора. Затем смесь охлаждали до -20°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь медленно нагревали и добавляли 2-пропанол (20 мл). Полученную суспензию фильтровали и отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью 2-пропанола. Фильтрат снова частично концентрировали до тех пор, пока не образовывалась суспензия, а затем охлаждали до -20°C и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Полученную суспензию разбавляли с помощью 2-пропанола и фильтровали и отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью 2-пропанола. Две партии твердых веществ объединяли с получением 2-фтор-6-гидроксифенил)калия трифторбората (промежуточное соединение Q).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,07 (q, J=14,7 Гц, 1H), 6,93 (q, J=7,5 Гц, 1H), 6,30-6,38 (m, 2H).

## Пример 40.

6-Хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 2-Изопропил-4-метилпиридин-3-амин (промежуточное соединение R).

К взвеси 3-амино-2-бром-4-пиколина (360 мг, 1,9 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) в THF (4 мл) добавляли [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (79 мг, 0,10 ммоль). Полученную взвесь дезоксигенировали с помощью аргона в течение 2 мин, а затем добавляли бромид 2-пропилпиперазина (0,5 М раствор в THF, 5,40 мл, 2,7 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Полученный раствор нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 17 ч, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили с помощью воды (10 мл) и 1 н. раствора NaOH (20 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH/DCM) с получением 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : ppm 7,66 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 151,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2,5,6-Трихлор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид.

К взвеси 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 3,10 г, 13,8 ммоль) в THF (46 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 7,4 мл, 14,7 ммоль) с помощью шприца. Полученную взвесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3,5 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли триэтиламин (6,0 мл, 42,6 ммоль) с последующим добавлением раствора 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина (промежуточное соединение R, 2,12 г, 14,1 ммоль) с помощью канюли. Полученную взвесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем разделяли между водой (120 мл) и EtOAc (175 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в гептан/EtOAc 9:1 и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 2,5,6-трихлор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : ppm 11,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (d,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 400,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6,7-Дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,5,6-трихлор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (4,71 г, 11,7 ммоль) в THF (55 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 23,5 мл, 23,5 ммоль) с помощью шприца. Через 10 мин ледяную баню удаляли и полученный раствор

перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (125 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (1×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-11% MeOH/DCM) с получением 6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 12,27 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 365,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 4,6,7-Трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

К взвеси 6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (2,52 г, 6,9 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) добавляли DIPEA (1,80 мл, 10,3 ммоль) с последующим медленным добавлением оксихлорида фосфора (1,58 мл, 10,3 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1,75 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (2,64 г, 6,9 ммоль) в THF (40 мл) добавляли DIPEA (3,61 мл, 20,7 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (2,07 г, 10,3 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем добавляли ледяную воду (60 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-11% MeOH/DCM) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,46 (dd, J=11,6, 5,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,79-4,93 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 3,87-4,05 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 2,99-3,25 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 1,94 (d, J=2,5 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (br t, J=5,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. (S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,02 г, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) добавляли ацетат калия (914 мг, 9,3 ммоль) и (2-фторфенил)бороновую кислоту (313 мг, 2,2 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Смесь барботировали с помощью аргона, а затем добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (76 мг, 0,093 ммоль). Смесь снова барботировали с помощью аргона и нагревали при 90°C. Через 30 с к реакционной смеси добавляли три капли воды. Продолжали нагревание при 90°C в течение 40 мин, а затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и солевой раствор (4 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-9% MeOH/DCM) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,43 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 4H), 4,86-4,97 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 1H), 3,90-4,06 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=6,6, 2,1 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 607,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7. 6-Хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (4,0 мл, 53,9 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (935 мг, 1,54 ммоль) в DCM (20 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (12 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,807 мл, 4,62 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,131 мл, 1,62 ммоль; добавляли по каплям с помощью шприца). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 35 мин, затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната на-

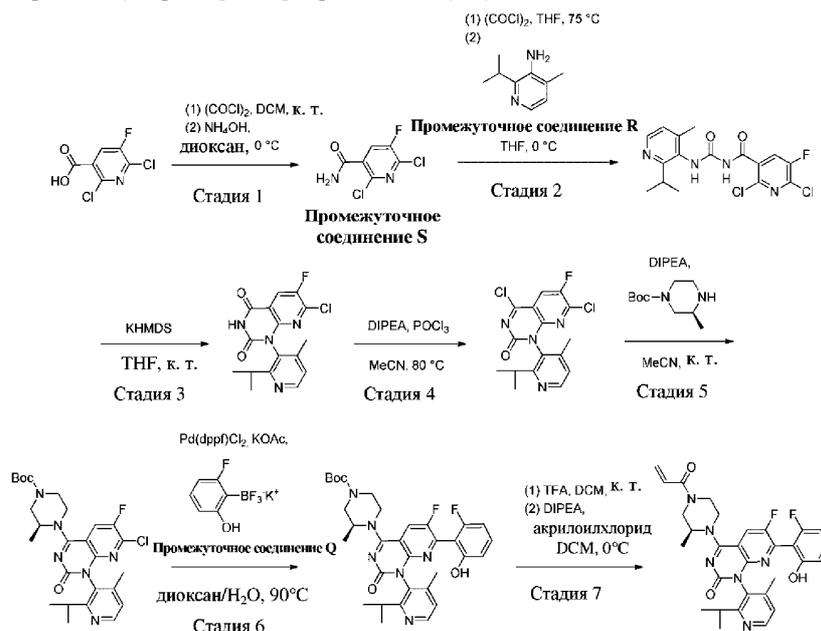
трия (35 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-11% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 8,46 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,16-7,34 (m, 4H), 6,78-6,94 (m, 1H), 6,15-6,26 (m, 1H), 5,73-5,80 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,36-4,45 (m, 0,5 H), 4,24-4,36 (m, 1,5 H), 4,11-4,21 (m, 0,5 H), 3,98-4,08 (m, 0,5 H), 3,71-3,85 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 0,5 H), 3,41-3,53 (m, 0,5 H), 3,06-3,27 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 1,94 (d, J=1,7 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=6,5, 0,9 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 560,9 (M+H) $^+$ .

Пример 41.

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



Стадия 1. 2,6-Дихлор-5-фторникотинамид (промежуточное соединение S).

К смеси 2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты (4,0 г, 19,1 ммоль, AstaTech Inc., Бристоль, Пенсильвания) в дихлорметане (48 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 11,9 мл, 23,8 ммоль), с последующим добавлением каталитического количества DMF (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (48 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор гидроксида аммония (основание 28,0-30% NH<sub>3</sub>, 3,6 мл, 28,6 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью смеси 1:1 EtOAc/гептан и встряхивали в течение 5 мин, затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества отбрасывали и оставшийся исходный раствор частично концентрировали до половины объема и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью гептана и высушивали в печи с пониженным давлением (45°C) в течение ночи с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 8,23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 210,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. 2,6-Дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид.

К охлажденной льдом взвеси 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (промежуточное соединение S, 5,0 г, 23,9 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 14,4 мл, 28,8 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали до половины объема. После охлаждения до 0°C добавляли THF (20 мл) с последующим добавлением по каплям раствора 2-изопропил-4-метилпиридин-3-инамина (промежуточное соединение R, 3,59 г, 23,92 ммоль) в THF (10 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем гасили с помощью смеси 1:1 солевого раствора и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 385,1 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. 7-Хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (9,2 г, 24,0 ммоль) в THF (40 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 50,2 мл, 50,2 ммоль) с помощью шприца. Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 12,27 (br s, 1H), 8,48-8,55 (m, 2H), 7,29 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,87 (quin, J=6,6 Гц, 1H), 1,99-2,06 (m, 3H), 1,09 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -126,90 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 349,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 4,7-Дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

К раствору 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4,7 г, 13,5 ммоль) и DIPEA (3,5 мл, 20,2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) по каплям добавляли оксид фосфора (1,63 мл, 17,5 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 367,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному льдом раствору 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (13,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (7,1 мл, 40,3 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (3,23 г, 16,1 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью холодного насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (1×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 531,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. (3S)-трет-Бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,3 г, 8,1 ммоль), трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (промежуточное соединение Q, 2,9 г, 10,5 ммоль), ацетата калия (3,2 г, 32,4 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (661 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) дегазировали с помощью азота в течение 1 мин. Добавляли дезоксигенированную воду (14 мл) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили ее с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и DCM (1×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,19 (br s, 1H), 8,38 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=12,5, 9,2 Гц, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,77-4,98 (m, 1H), 4,24 (br t, J=14,2 Гц, 1H), 3,93-4,08 (m, 1H), 3,84 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,52-3,75 (m, 1H), 3,07-3,28 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 3H), 1,43-1,48 (m, 9H), 1,35 (dd, J=10,8, 6,8 Гц, 3H), 1,26-1,32 (m, 1H), 1,07 (dd, J=6,6, 1,7 Гц, 3H), 0,93 (dd, J=6,6, 2,1 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -115,65 (s, 1F), -128,62 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 607,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7. 6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (25 мл, 324 ммоль) добавляли к раствору (3S)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]-

пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,3 г, 10,4 ммоль) в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл), охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью DIPEA (7,3 мл, 41,7 ммоль) и раствора акрилоилхлорида (0,849 мл, 10,4 ммоль) в DCM (3 мл, добавляли по каплям с помощью шприца). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем гасили с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

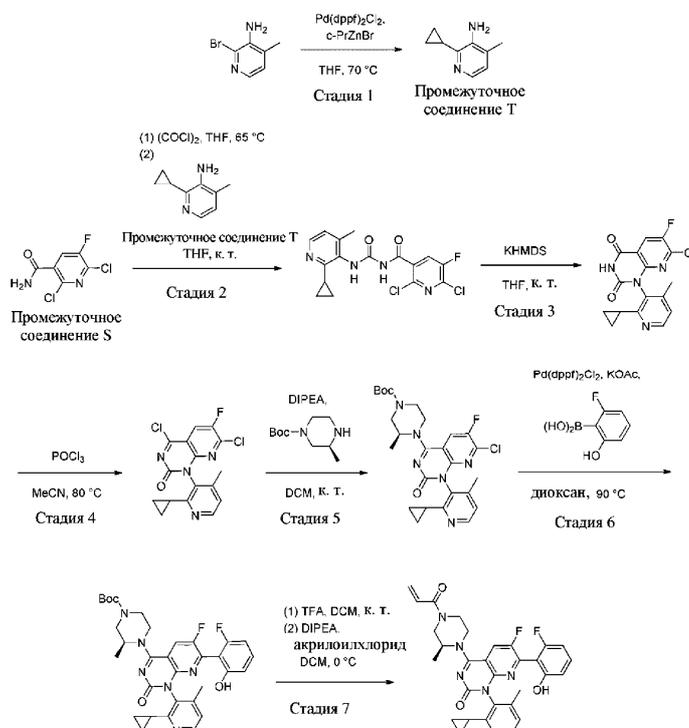
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,20 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,24-8,34 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,87 (td, J=16,3, 11,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,69 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,21 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,23-4,45 (m, 2H), 3,97-4,21 (m, 1H), 3,44-3,79 (m, 2H), 3,11-3,3 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,8 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,64 (s, 1F), -128,63 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 561,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 42.

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



Стадия 1. 2-Циклопропил-4-метилпиримидин-3-амин (промежуточное соединение Т).

К взвеси 3-амино-2-бром-4-пиколина (4,0 г, 21,4 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорида палладия(II) с дихлорметаном (1,78 г, 2,1 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли бромид циклопропилцинка (0,5 М раствор в THF, 68,4 мл, 34,2 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) с помощью капельной воронки. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили с помощью 5н. раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (1×). Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 7,84 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,82 (br s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 0,92-0,99 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 149,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2,6-Дихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-ил)карбамоил)-5-фторникотинамид.

К раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (промежуточное соединение S, 3,0 г, 14,4 ммоль) в THF (30 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 10,7 мл, 21,5 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, затем нагревание останавливали и реакционную

смесь концентрировали. Остаток растворяли в THF (30 мл) и добавляли с помощью канюли к раствору 2-циклопропил-4-метилпиридин-3-амин (промежуточное соединение Т, 2,1 г, 14,4 ммоль) в THF (105 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением 2,6-дихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-фторникотинамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 9,85 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,08-1,13 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 383,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 7-Хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,6-дихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-фторникотинамида (3,35 г, 8,7 ммоль) в THF (30 мл) медленно добавляли KHMDS (1 M раствор в THF, 17,5 мл, 17,5 ммоль) с помощью шприца. Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 7-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Данный материал применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 347,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 4,7-Дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

К раствору 7-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (8,7 ммоль) и DIPEA (2,32 мл, 13,1 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (1,22 мл, 13,1 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 365,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(7-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному льдом раствору 4,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (8,7 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли DIPEA (7,74 мл, 43,7 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (1,75 г, 8,7 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,31-8,39 (m, 2H), 7,18 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,82 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,19-3,52 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,62 (dq, J=8,2, 4,0 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (dd, J=6,5, 3,6 Гц, 3H), 0,87-0,98 (m, 1H), 0,69-0,84 (m, 2H), 0,57-0,68 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 529,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. (3S)-трет-Бутил-4-(1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (987 мг, 1,87 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (524 мг, 3,36 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), ацетата калия (916 мг, 9,33 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (152 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) барботировали с помощью аргона и нагревали при 80°C. Через 2 мин к реакционной смеси добавляли три капли воды и повышали температуру до 90°C. Продолжали нагревание при 90°C в течение 1 ч, а затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-65% EtOAc/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 10,22 (s, 1H), 8,19-8,31 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,10 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,74 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,69 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,76-4,98 (m, 1H), 4,15-4,31 (m, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,55-3,77 (m, 1H), 2,99-3,29 (m, 2H), 1,91 (d,  $J=2,7$  Гц, 3H), 1,68 (td,  $J=8,0, 4,5$  Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (dd,  $J=18,7, 6,6$  Гц, 3H), 0,82-0,89 (m, 1H), 0,71-0,82 (m, 2H), 0,57-0,66 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 605,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 7. 1-(2-Циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

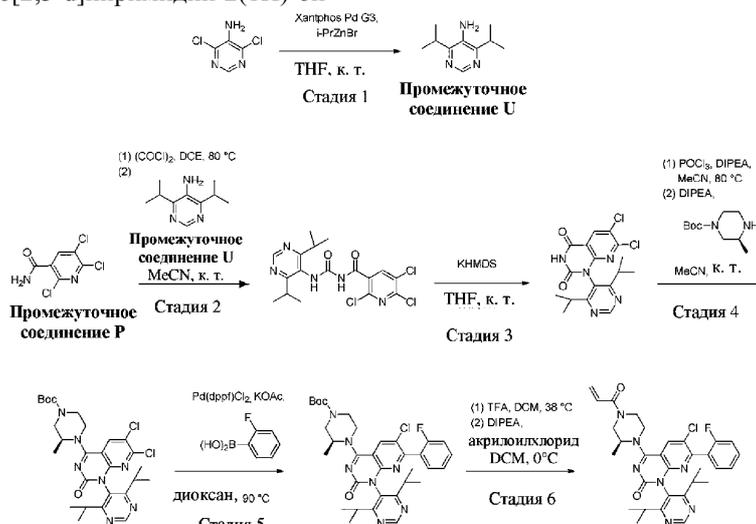
Трифторуксусную кислоту (2,17 мл, 28,1 ммоль) добавляли к раствору (3S)-трет-бутил-4-(1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 1,41 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (1,23 мл, 7,03 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,103 мл, 1,27 ммоль) по каплям с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (3x). Объемные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-80% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 8,32 (br t,  $J=10,1$  Гц, 1H), 8,28 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,14 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,80-6,92 (m, 1H), 6,20 (br d,  $J=16,6$  Гц, 1H), 5,69-5,80 (m, 1H), 4,92 (br d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,24-4,46 (m, 2H), 3,97-4,19 (m, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,42-3,66 (m, 1H), 3,05-3,30 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (br s, 1H), 1,33 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,90 (td,  $J=5,4, 2,6$  Гц, 1H), 0,80-0,87 (m, 1H), 0,70-0,79 (m, 1H), 0,60-0,70 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 559,0 (M+H) $^+$ .

Пример 43.

6-Хлор-1-(4,6-ди(2-пропанил)-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 4,6-Диизопропилпиримидин-5-амин (промежуточное соединение U).

Раствор 4,6-дихлор-5-аминопиримидина (3,00 г, 18,29 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) в THF (18 мл) дезоксигенировали с помощью барботирования аргона через смесь в течение 5 мин. Добавляли бромид 2-пропилпиперазина (0,5 М раствор в THF, 91,0 мл, 45,5 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури) с помощью шприца с последующим добавлением XantPhos Pd G3 (434 мг, 0,46 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью EtOAc и фильтрат собирали и концентрировали с получением 4,6-диизопропилпиримидин-5-амин (3,45 г). Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 180,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. 2,5,6-Трихлор-N-((4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамид.

Раствор 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 3,30 г, 14,6 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (49 мл) обрабатывали с помощью оксалилхлорида (2 М раствор в DCM, 11,0 мл, 22,0 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (49 мл), охлаждали до -10°C и добавляли раствор 4,6-диизопропилпиримидин-5-амин (промежуточное соединение U, 3,15 г, 17,6 ммоль) в аце-

тонитриле (5 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в теплой смеси 10:1 гептан/EtOAc (110 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-40% EtOAc/гептан) с получением 2,5,6-трихлор-N-((4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 11,30-11,46 (m, 1H), 9,66 (br s, 1H), 8,95-9,01 (m, 1H), 8,65-8,72 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 1,17 (d, J=6,6 Гц, 12 H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 432,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. 6,7-Дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К раствору 2,5,6-трихлор-N-((4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамида (2,10 г, 4,9 ммоль) в THF (49 мл) при -20°C добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 12,2 мл, 12,2 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл), разбавляли с помощью солевого раствора и экстрагировали с помощью 3:1 EtOAc/MeOH (1 $\times$ ). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (1 $\times$ ). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток суспендировали в гептан/EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 6,7-дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 12,33 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 2,90-3,02 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 394,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 6,7-дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (900 мг, 2,28 ммоль) и DIPEA (0,518 мл, 2,97 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) медленно добавляли оксихлорид фосфора (0,255 мл, 2,74 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин, а затем охлаждали до -10°C. Добавляли DIPEA (1,2 мл, 6,88 ммоль) с последующим добавлением с помощью канюли раствора (S)-N-Вос-2-метилпиперазина (1,37 г, 6,85 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли дополнительное количество DIPEA (1,2 мл, 6,88 ммоль). Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2 $\times$ ). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1 $\times$ ), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-80% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 9,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,21 (br d, J=14,1 Гц, 1H), 3,91-4,06 (m, 1H), 3,83 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,73 (br t, J=10,6 Гц, 1H), 3,03-3,19 (m, 1H), 2,69 (dq, J=13,4, 6,7 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,36 (m, 3H), 1,09 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 576,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,87 ммоль) и ацетата калия (426 мг, 4,34 ммоль) в 1,4-диоксане (4,3 мл) дезоксигенировали с помощью барботирования аргона через смесь в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (63 мг, 0,087 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 10 мин. Медленно добавляли раствор 2-фторфенилбороновой кислоты (243 мг, 1,735 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) в 1,4-диоксане (2 мл) с последующим добавлением 6 капель воды. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь абсорбировали на пробку из силикагеля и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-8% MeOH/DCM) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 9,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,29 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 4,07 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 3,85 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,75 (br t, J=11,0 Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,08-3,22 (m, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 636,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 6. 6-Хлор-1-(4,6-ди(2-пропанил)-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (0,176 мл, 2,36 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-

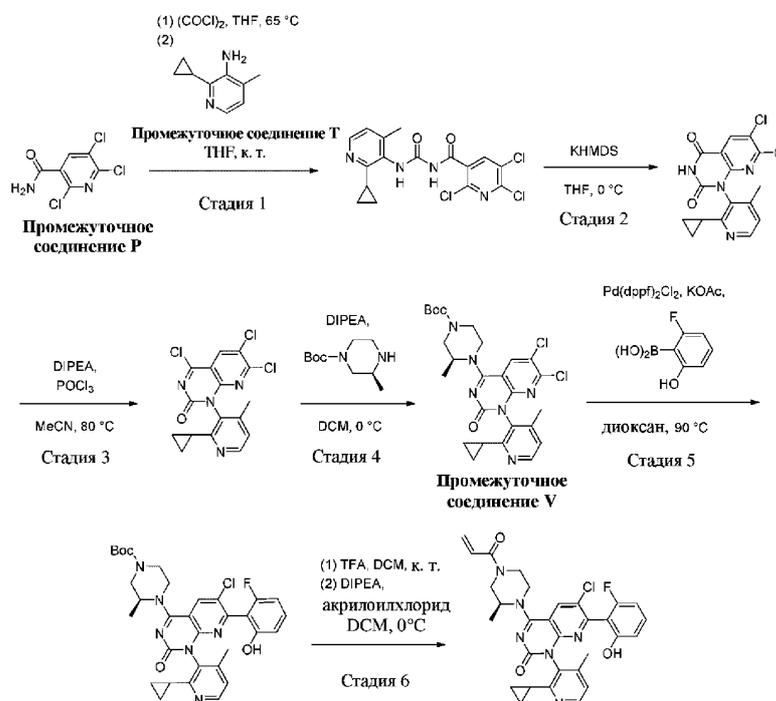
(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,24 ммоль) в DCM (2,4 мл). Полученную смесь нагревали при 38°C в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (2,4 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,494 мл, 2,83 ммоль). Через 2 мин добавляли по каплям акрилоилхлорид (0,019 мл, 0,24 ммоль) с помощью шприца и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% EtOAc/гептан, затем 0-8% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-1-(4,6-ди(2-пропанил)-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 9,06 (s, 1H), 8,46-8,52 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,17 (td, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,82-6,93 (m, 1H), 6,22 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 5,75-5,80 (m, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,02-4,21 (m, 1H), 3,81 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,45-3,70 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 1H), 2,73 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,93 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 590,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 44.

6-Хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 2,5,6-Трихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-ил)карбамоил)никотинамид.

К раствору 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 3,5 г, 15,5 ммоль) в THF (30 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 11,6 мл, 23,3 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, затем нагревание останавливали и реакцию смесь концентрировали. Остаток растворяли в THF (30 мл) и обрабатывали с помощью раствора 2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-амина (промежуточное соединение T, 2,5 г, 17,1 ммоль) в THF (15 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,5,6-трихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 11,30 (br s, 1H), 9,44-9,73 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,92 (s, 2H), 0,91 (d, J=3,5 Гц, 2H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 400,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6,7-Дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,5,6-трихлор-N-((2-циклопропил-4-метилпиримидин-3-ил)карбамоил)никотинамида (460 мг, 1,15 ммоль) в THF (5 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 2,30 мл, 2,30 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение

ние 2 ч, затем гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-40% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 12,26 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H), 0,88-0,95 (m, 1H), 0,79-0,87 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 1H), 0,62-0,70 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 362,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 4,6,7-Трихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

К раствору 6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4,60 г, 12,7 ммоль) и DIPEA (3,32 мл, 19,0 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли оксихлорид фосфора (1,77 мл, 19,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,6,7-трихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 380,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение V).

К охлажденному льдом раствору 4,6,7-трихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (12,7 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли DIPEA (11,1 мл, 63,3 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (2,54 г, 12,7 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,44 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,16 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 3,96 (br dd, J=3,4, 2,2 Гц, 1H), 3,82 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,69 (q, J=12,0 Гц, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,03-3,19 (m, 1H), 1,95 (d, J=3,9 Гц, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (dd, J=6,6, 2,5 Гц, 3H), 0,88-0,97 (m, 1H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,70-0,77 (m, 1H), 0,59-0,69 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 544,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. (3S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение V, 992 мг, 1,82 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (510 мг, 3,27 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), ацетата калия (892 мг, 9,09 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (119 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) дегазировали с помощью аргона и нагревали при 80°C. Через 2 мин к реакционной смеси добавляли две капли воды и повышали температуру до 90°C. Продолжали нагревание при 90°C в течение 1 ч, а затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,04-10,22 (m, 1H), 8,31-8,45 (m, 1H), 8,23 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,60-6,76 (m, 2H), 4,75-5,02 (m, 1H), 4,10-4,36 (m, 1H), 3,92-4,06 (m, 1H), 3,56-3,89 (m, 2H), 2,91-3,30 (m, 2H), 1,90 (br d, J=19,3 Гц, 3H), 1,61-1,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 3H), 0,59-0,90 (m, 4H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 620,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Трифторуксусную кислоту (2,47 мл, 33,2 ммоль) добавляли к раствору (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,03 г, 1,66 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (1,45 мл, 8,29 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,120 мл, 1,49 ммоль) по каплям с помощью шприца. Реакционную

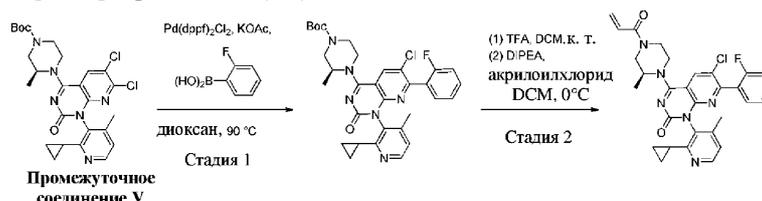
смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,06-10,26 (m, 1H), 8,33-8,49 (m, 1H), 8,23 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,20-7,34 (m, 1H), 7,09 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 6,79-6,92 (m, 1H), 6,63-6,78 (m, 2H), 6,16-6,29 (m, 1H), 5,76 (dd, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 4,77-5,08 (m, 1H), 4,21-4,47 (m, 2H), 3,98-4,20 (m, 1H), 3,39-3,92 (m, 2H), 2,92-3,28 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 3H), 1,62-1,79 (m, 1H), 1,34 (br d, J=19,5 Гц, 3H), 0,74-0,88 (m, 3H), 0,56-0,68 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 574,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 45.

6-Хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. (S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение V, 500 мг, 0,92 ммоль), (2-фторфенил)бороновой кислоты (269 мг, 1,92 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), ацетата калия (450 мг, 4,58 ммоль) и [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (75 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) дегазировали с помощью аргона и нагревали при 80°C. Через 2 мин. к реакционной смеси добавляли три капли воды и повышали температуру до 90°C. Продолжали нагревание при 90°C в течение 1 ч, а затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-40% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,11 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,90 (br d, J=1,5 Гц, 1H), 4,24 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 3,85 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,65-3,79 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,86-0,93 (m, 1H), 0,72-0,83 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 605,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

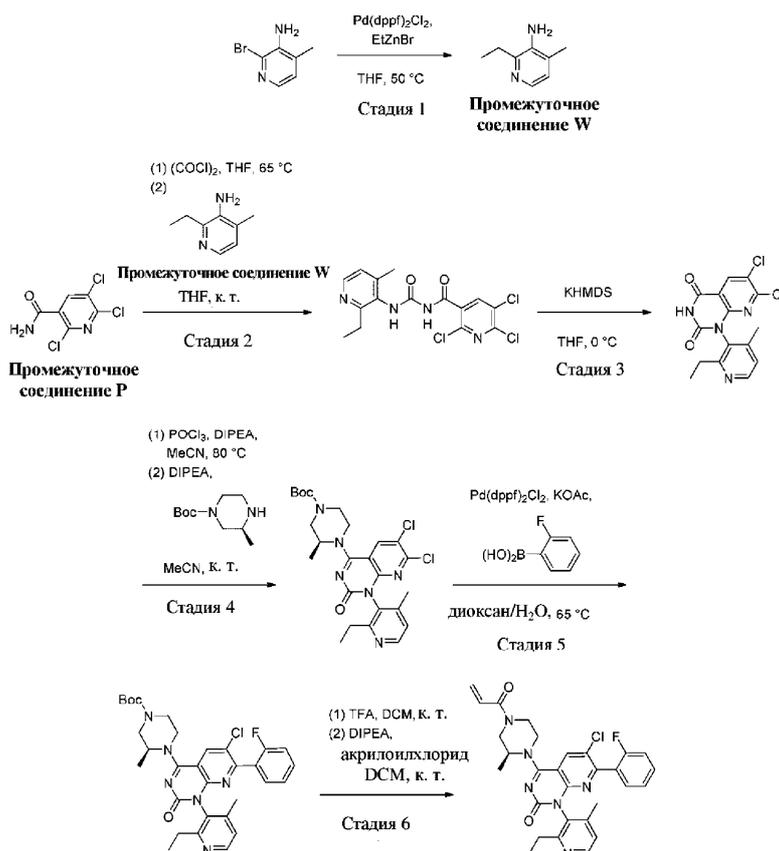
Трифторуксусную кислоту (1,28 мл, 17,2 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (521 мг, 0,86 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,762 мл, 4,31 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,440 мл, 0,86 ммоль) по каплям с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (1×). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,44 (br s, 1H), 8,25 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,11 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,78-6,92 (m, 1H), 6,20 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 5,72-5,79 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,25-4,44 (m, 2H), 3,99-4,20 (m, 1H), 3,43-3,69 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 1H), 1,96 (d, J=3,3 Гц, 3H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,89 (br dd, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 0,72-0,84 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 1H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 559,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 46.

6-Хлор-1-(2-этил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.



Стадия 1. 2-Этил-4-метилпиридин-3-амин (промежуточное соединение W).

Бромид этилмагния (3 М раствор в диэтиловом эфире, 3,5 мл, 10,5 ммоль) медленно добавляли к раствору хлорида цинка (0,5 М в THF, 18 мл, 9,0 ммоль) с помощью шприца. Добавление было экзотермическим. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли 3-амино-2-бром-4-пиколин (1,5 г, 8,0 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорида палладия(II) с дихлорметаном (120 мг, 0,16 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 20 мин, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили с помощью 10% раствора гидроксида аммония (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл, 2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 1-5% MeOH/DCM) с получением 2-этил-4-метилпиридин-3-амина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 7,92 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,59 (br s, 2H), 2,74 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 137,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2,5,6-Трихлор-N-((2-этил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид.

К раствору 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 2,5 г, 11,1 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 5,4 мл, 10,8 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 1,5 ч, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли раствор 2-этил-4-метилпиридин-3-амина (промежуточное соединение W, 1,5 г, 10,7 ммоль) в THF (15 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем частично концентрировали с удалением большей части THF. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (1×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в 10:1 гептан/EtOAc (60 мл) и фильтровали с получением 2,5,6-трихлор-N-((2-этил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Продукт переносили непосредственно на следующую стадию.

Стадия 3. 6,7-Дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,5,6-трихлор-N-((2-этил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (10,7 ммоль) в THF (60 мл) медленно добавляли KNMDS (1 М раствор в THF, 16,0 мл, 16,0 ммоль) с помощью шприца. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (1×), высушивали над

безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в 9:1 гептан/EtOAc (60 мл) и фильтровали с получением 6,7-дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 12,14-12,39 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 350,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 6,7-дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,0 г, 2,9 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 8,6 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,40 мл, 4,3 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (1,5 мл, 8,6 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (800 мг, 4,0 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 10-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 8,46 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,27 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,82 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,69 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,94-3,27 (m, 2H), 2,25-2,43 (m, 2H), 1,94 (d, J=1,7 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (t, J=6,2 Гц, 3H), 1,05 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 533,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 0,84 ммоль), (2-фторфенил)бороновой кислоты (199 мг, 1,43 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), ацетата калия (250 мг, 2,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (33 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазировали с помощью азота и нагревали при 65°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем разбавляли ее с помощью EtOAc (40 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 10-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 4H), 4,90 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,85 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,72 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,03-3,21 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,36 (t, J=6,1 Гц, 3H), 1,04 (dt, J=7,5, 2,3 Гц, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : ppm -113,84 - -113,85 (2s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 592,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 6. 6-Хлор-1-(2-этил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (3,0 мл, 40,3 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,84 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и обрабатывали с помощью DIPEA (0,500 мл, 2,86 ммоль), затем с помощью раствора акрилоилхлорида (0,100 мл, 1,23 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x15 мл), объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 10-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-1-(2-этил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

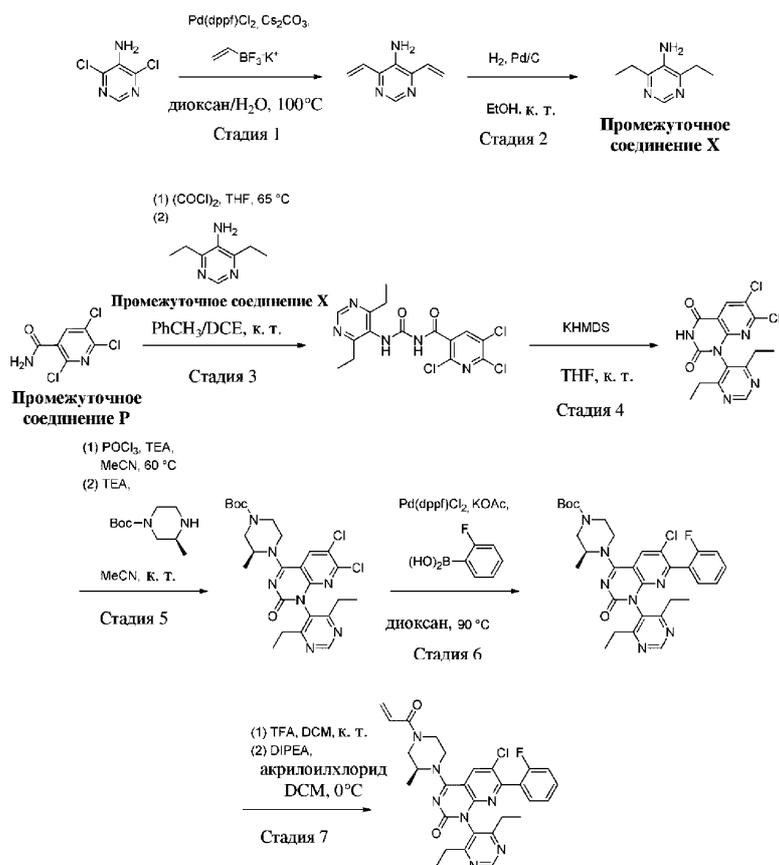
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8,45 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 4H), 6,62 (br s, 1H), 6,42 (dd, J=16,7, 1,6 Гц, 1H), 5,82 (dd, J=10,5, 1,8 Гц, 1H), 4,24-5,21 (m, 3H), 3,60-4,15 (m, 3H), 3,00-3,36 (m, 1H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 3H), 1,45-1,61 (m, 3H), 1,15-1,22 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : ppm -111,94 - -113,08 (m, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 47.

6-Хлор-1-(4,6-диэтил-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 4,6-Дивинилпиримидин-5-амин.

Смесь 4,6-дихлор-5-аминопиримидина (5,0 г, 30,5 ммоль, Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), винилтрифторбората калия (16,3 г, 122 ммоль, Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,12 г, 1,52 ммоль) и карбоната цезия (49,7 г, 152 ммоль) в 1,4-диоксане (130 мл) и воде (13 мл) дегазировали с помощью азота и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разбавляли с помощью воды и последовательно экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и DCM (5×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-20% 4:1 DCM-MeOH/DCM) с получением 4,6-дивинилпиримидин-5-амина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 8,62 (s, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,46 (dd, J=17,0, 1,7 Гц, 2H), 5,71 (dd, J=10,9, 1,8 Гц, 2H), 3,86 (br s, 2H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 148,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 4,6-Диэтилпиримидин-5-амин (промежуточное соединение X).

Раствор 4,6-дивинилпиримидин-5-амина (3,1 г, 21,1 ммоль) в этаноле (50 мл) обрабатывали с помощью палладия (10 вес.% на активированном угле, 1,12 г, 1,05 ммоль). Смесь продували с помощью водорода при 20 фунтах/кв. дюйм (4×) и перемешивали в атмосфере водорода под давлением, составляющим 20 фунтов/кв. дюйм, при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением 4,6-диэтилпиримидин-5-амина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 8,59 (s, 1H), 3,62 (br s, 2H), 2,70 (q, J=7,6 Гц, 4H), 1,34 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 152,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 2,5,6-Трихлор-N-((4,6-диэтилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамид.

К суспензии 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 4,67 г, 20,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 15,5 мл, 31,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали до одной трети объема. Добавляли толуол (100 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор 4,6-диэтилпиримидин-5-амина (промежуточное соединение X, 3,13 г, 20,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) с помощью канюли. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в

течение 15 мин, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в МТБЕ (50 мл) и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества в течение непродолжительного времени высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 2,5,6-трихлор-N-((4,6-диэтилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамида.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 402,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 6,7-Дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,5,6-трихлор-N-((4,6-диэтилпиримидин-5-ил)карбамоил)никотинамида (7,28 г, 18,1 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 36,2 мл, 36,2 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 мин, затем гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 45°C с получением 6,7-дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 366,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Раствор 6,7-дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,87 г, 10,6 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) обрабатывали с помощью триэтиламина (3,71 мл, 26,4 ммоль), затем с помощью оксихлорида фосфора (1,26 мл, 12,7 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (1,50 мл, 10,7 ммоль) с последующим добавлением (S)-S-N-Вос-2-метилпиперазина (2,22 г, 11,1 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем разделяли между EtOAc (100 мл) и солевым раствором (40 мл). Органический слой промывали с помощью воды (30 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 9,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,19 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,83 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,05-3,35 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 548,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. (S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (354 мг, 0,65 ммоль), (2-фторфенил)бороновой кислоты (108 мг, 0,78 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), ацетата калия (317 мг, 3,23 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (23 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (6,5 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 5 мин. Добавляли четыре капли воды и смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разделяли ее между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-30% 4:1 DCM-MeOH/DCM) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 4,88-4,98 (m, 1H), 4,27 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,85 (br d, J=13,5 Гц, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,05-3,35 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,06 (td, J=7,5, 1,6 Гц, 6H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -114,01 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 608,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7. 6-Хлор-1-(4,6-диэтил-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (3,0 мл, 38,9 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-1-(4,6-диэтилпиримидин-5-ил)-7-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (327 мг, 0,54 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,470 мл, 2,69 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,048 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем добавляли дополнительное количество DIPEA (0,300 мл, 1,71 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества акрилоилхлорида (0,020 мл, 0,25 ммоль). Через дополнительных 20 мин при

0°C реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% 4:1 DCM-МеОН/DCM) с получением 6-хлор-1-(4,6-диэтил-5-пиримидинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

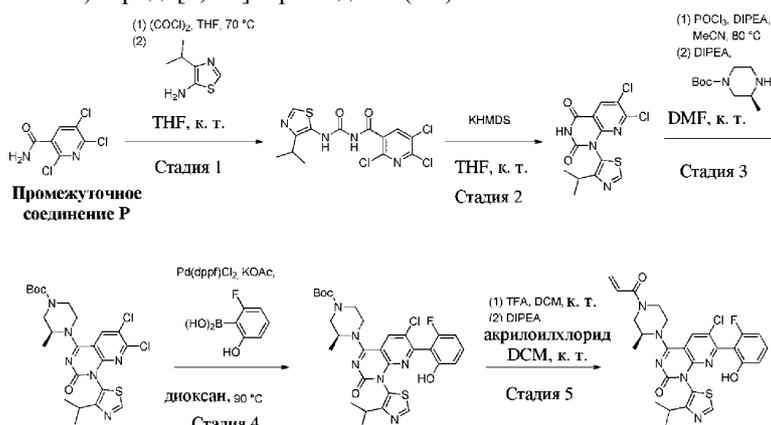
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 9,01 (s, 1H), 8,48 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,17-6,26 (m, 1H), 5,65-5,80 (m, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 4,23-4,44 (m, 2H), 3,99-4,20 (m, 1H), 3,72-3,88 (m, 1H), 3,40-3,71 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 6H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -114,01 (s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 562,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 48.

6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(4-(2-пропанил)-1,3-тиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 2,5,6-Трихлор-N-((4-изопропилтиазол-5-ил)карбамоил)никотинамид.

К смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 1,00 г, 4,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 2,4 мл, 4,9 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли 4-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-амин (715 мг, 5,0 ммоль, Epanine, Monmouth Junction, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в МеОН и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества отбрасывали и фильтрат концентрировали с получением 2,5,6-трихлор-N-((4-изопропилтиазол-5-ил)карбамоил)никотинамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 11,69 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 3,13 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 393,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6,7-Дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденному льдом раствору 2,5,6-трихлор-N-((4-изопропилтиазол-5-ил)карбамоил)никотинамида (1,75 г, 4,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 9,3 мл, 9,3 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью KHMDS (1 М раствор в THF, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин, затем гасили с помощью полунасыщенного водного раствора хлорида аммония (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (60 мл), высушивали путем элюирования через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 5-70% EtOAc/гептан) с получением 6,7-дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 12,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 2,86 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 1,11 (t, J=7,4 Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 357,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 6,7-дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,01 г, 8,4 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли DIPEA (4,40 мл, 25,3 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (1,57 мл, 16,8 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 15 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (30 мл) и

обрабатывали с помощью DIPEA (7,34 мл, 42,2 ммоль), затем с помощью (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (1,89 г, 9,5 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли ледяную воду (100 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованные твердые вещества растворяли с помощью DCM, высушивали посредством пропускания через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 40-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 9,10 (s, 1H), 8,40 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 1H), 3,81 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,01-3,19 (m, 1H), 2,65 (t, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (dd, J=6,4, 3,3 Гц, 3H), 1,09-1,13 (m, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 539,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. (3S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (s)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,03 г, 3,76 ммоль), ацетата калия (1,86 г, 18,9 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (911 мг, 5,84 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (282 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (36 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 5 мин. Добавляли каплю воды и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разделяли ее между водой (50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью воды (60 мл), высушивали путем элюирования через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 50-100% EtOAc/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31-8,39 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 6,65-6,77 (m, 2H), 4,88 (br s, 1H), 4,11-4,33 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,83 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,03-3,21 (m, 1H), 2,63 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (br s, 3H), 1,09 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,41 (br s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 615,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(4-(2-пропанил)-1,3-тиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (10 мл, 130 ммоль) добавляли к раствору (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-изопропилтиазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,15 г, 3,50 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (20 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (3,05 мл, 17,5 ммоль), затем с помощью раствора акрилоилхлорида (0,258 М в DCM, 10,84 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин, затем повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью раствора акрилоилхлорида (0,258 М в DCM, 2,0 мл, 0,52 ммоль). После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение дополнительных 10 мин реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 40-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(4-(2-пропанил)-1,3-тиазол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

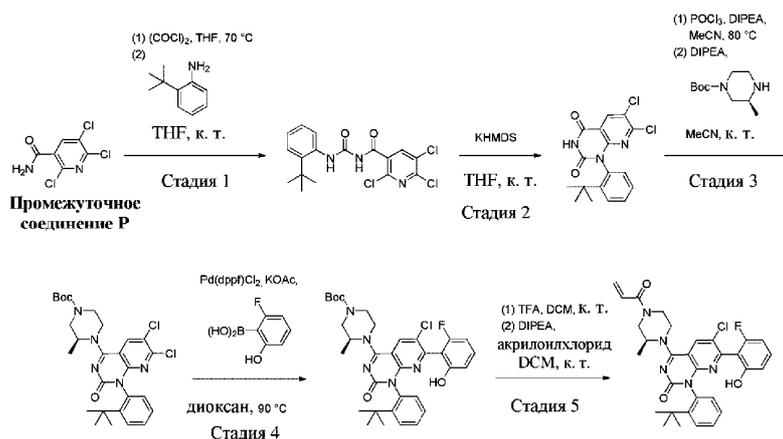
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,10 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 6,20 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 4,83-5,04 (m, 1H), 3,98-4,45 (m, 3H), 3,56-3,87 (m, 2H), 3,07 (br dd, J=4,1, 2,9 Гц, 1H), 2,59-2,70 (m, 1H), 1,33 (br d, J=5,8 Гц, 3H), 1,07-1,14 (m, 3H), 1,01 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,41 (br s, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 569,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 49.

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



#### Стадия 1. N-((2-(трет-Бутил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид.

К смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 1,02 г, 4,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 2,5 мл, 5,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 40 мин, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли 2-трет-бутиланилин (0,708 мл, 4,5 ммоль, Ark Pharm, Арлингтон Хайте, Иллинойс, США). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением N-((2-(трет-бутил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 11,43 (br s, 1H), 9,79-10,16 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,49 (br dd, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 422,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. 1-(2-(трет-Бутил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

К охлажденной льдом смеси N-((2-(трет-бутил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (1,26 г, 3,1 ммоль) в THF (20 мл) добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 6,6 мл, 6,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин, затем гасили путем добавления полунасыщенного водного раствора хлорида аммония (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (60 мл), высушивали путем элюирования через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 1-(2-(трет-бутил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 12,19 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,33 (td, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 1,17 (s, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 364,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Стадия 3. (S)-трет-Бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 1-(2-(трет-бутил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (925 мг, 2,54 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (0,574 мл, 3,30 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (0,284 мл, 3,05 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (1,33 мл, 7,62 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (0,522 г, 2,61 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Обеспечивали постепенное нагревание полученного раствора до комнатной температуры в течение периода времени 40 мин, затем его выливали в холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл), и объединенные органические экстракты высушивали путем элюирования через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 30-80% EtOAc/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,33-8,48 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,29 (td, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 4,68-4,89 (m, 1H), 3,88-4,25 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,52-3,71 (m, 1H), 3,09-3,26 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (d, J=2,3 Гц, 9H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 546,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Стадия 4. (3S)-трет-Бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,83 ммоль), ацетата калия (905 мг, 9,22 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (347 мг, 2,22 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (137 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 5 мин. Добавляли каплю воды и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разделяли ее между водой (40 мл) и EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью воды (40 мл), высушивали путем элюирования через экстракционную гильзу Chem Elut (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 40-100% EtOAc/гептан) с получением (3S)-трет-бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,03-10,09 (m, 1H), 8,31-8,39 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 6,94 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 6,61-6,73 (m, 2H), 4,80 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 4,09-4,25 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,84 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,63 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 2,99-3,26 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,37 (m, 3H), 1,11 (s, 9H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,35 -115,44 (m, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 622,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. 6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-метил-2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.

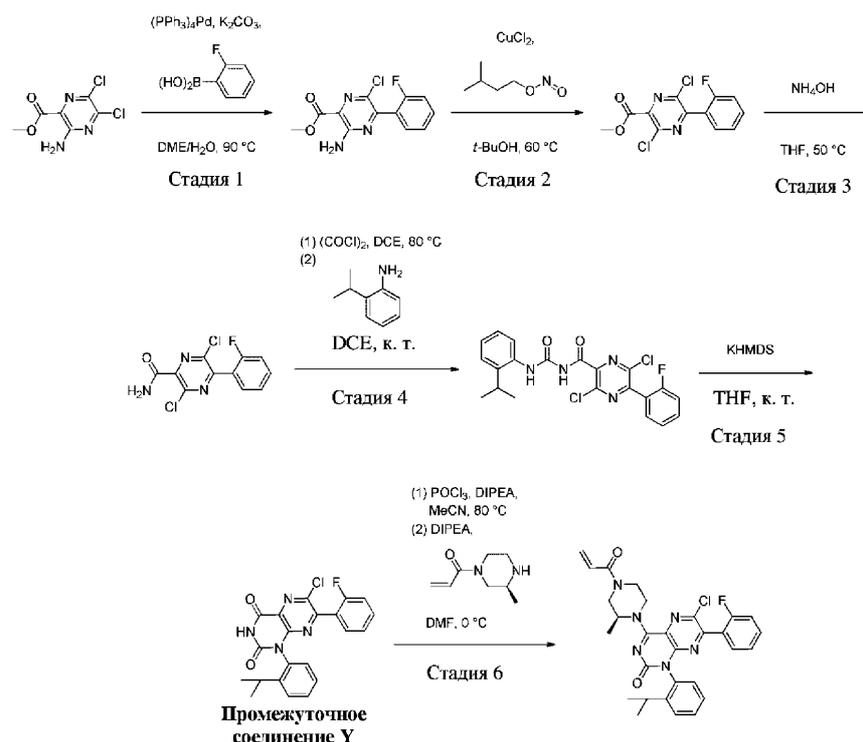
Трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 64,9 ммоль) добавляли к раствору (3S)-трет-бутил-4-(1-(2-(трет-бутил)фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (984 мг, 1,58 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (1,38 мл, 7,91 ммоль), затем с помощью раствора акрилоилхлорида (0,258 М в DCM, 4,90 мл, 1,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью раствора акрилоилхлорида (0,258 М в DCM, 1,0 мл, 0,26 ммоль). После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение дополнительных 5 мин. реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 40-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-метил-2-пропанил)-фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10,06 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 8,38 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 6,91-7,02 (m, 1H), 6,83 (br dd, J=10,2, 16,4 Гц, 1H), 6,61-6,74 (m, 2H), 6,20 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 4,85 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 4,07-4,51 (m, 3H), 3,59-3,81 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,06-1,13 (m, 9H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -115,42 (m, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 576,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 50. 6-Хлор-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон



Стадия 1. Метил-3-амино-6-хлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилат.

Смесь метил-3-амино-5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилата (10,0 г, 45 ммоль, Ark Pharm, Inc., Арлингтон Хайте, Иллинойс), (2-фторфенил)бороновой кислоты (6,93 г, 49,5 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и карбоната калия (13,1 г, 95 ммоль) в смеси 10:1 ДМЕ/вода (220 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 мин, а затем добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (1,04 г, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (200 мл) и 1н. HCl (200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-3-амино-6-хлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve): 282,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Метил-3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилат.

К раствору метил-3-амино-6-хлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилата (22,0 г, 78 ммоль) в t-BuOH (220 мл) добавляли изоамилнитрит (15,8 мл, 117 ммоль) и хлорид меди (12,6 г, 94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, а затем разделяли между водой (1 л) и EtOAc (2 л). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% EtOAc/гексан) с получением метил-3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 300,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 3,6-Дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксамид.

К раствору метил-3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксилата (13,5 г, 44,8 ммоль) в THF (150 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (30%, 150 мл, 44,8 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc (500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-30% EtOAc/гексаны) с получением 3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,32 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,64-7,77 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 286,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 3,6-Дихлор-5-(2-фторфенил)-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)пиазин-2-карбоксамид.

Смесь 3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)пиазин-2-карбоксамид (704 мг, 2,46 ммоль) и раствора оксалилхлорида (2 М в DCM, 1,35 мл, 2,71 ммоль) в DCE (15 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2-изопропиланилин (0,35 мл, 2,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)-N-((2-

изопропилфенил)карбамоил)пиазин-2-карбоксамида.

Масса/заряд (ESI, +ve): 446,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. 6-Хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-дион (промежуточное соединение Y).

KNMDS (1 М раствор в THF, 0,93 мл, 0,93 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси 3,6-дихлор-5-(2-фторфенил)-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)пиазин-2-карбоксамида (208 мг, 0,46 ммоль) в THF (4 мл). Обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×5 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением 6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 8,50 (br s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,31 (dt, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 2,69 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 410,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. 6-Хлор-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон.

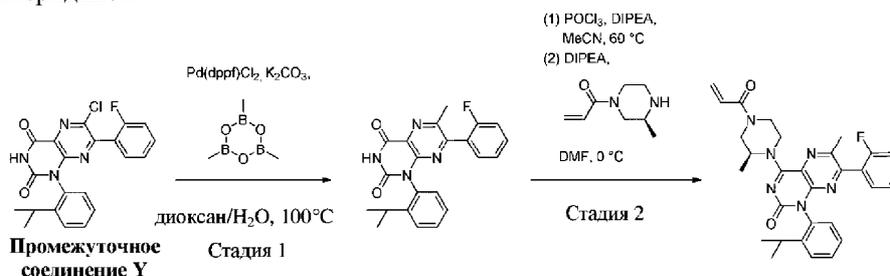
К раствору 6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-диона (373 мг, 0,91 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0,269 мл, 1,54 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (0,127 мл, 1,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,54 мл, 3,08 ммоль), затем с помощью раствора (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетата (582 мг, 1,00 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем обеспечивали его постепенное нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (2×10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7,51-7,61 (m, 1H), 7,44 (dt, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,24 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (br dt, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,89 (br dd, J=16,4, 10,4 Гц, 1H), 6,22 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,2, 1,2 Гц, 1H), 4,68-5,54 (m, 1H), 4,21-4,44 (m, 6H), 2,69-2,83 (m, 1H), 1,21-1,31 (m, 3H), 1,10 (t, J=6,3 Гц, 3H), 0,99 (dd, J=6,7, 3,4 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 546,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 51.

7-(2-Фторфенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон



Стадия 1. 7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метилптеридин-2,4(1H,3H)-дион.

В стеклянный микроволновой реакционный сосуд загружали смесь 6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение Y, 930 мг, 2,27 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (166 мг, 0,28 ммоль) триметилбороксином (0,64 мл, 4,54 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) и карбонатом калия (0,63 г, 4,54 ммоль) в 10:1 дioxан/вода (11 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью азота в течение 5 мин и нагревали в микроволновом реакторе Emrys Optimizer (Biotage, Упсала, Швеция) при 100°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разделяли ее между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-40% EtOAc/гептан) с получением 7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метилптеридин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 8,53 (br s, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,30 (dt, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,08-7,20 (m, 4H), 2,71 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 2,61 (d, J=2,3 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 391,0 (M+H)<sup>+</sup>.

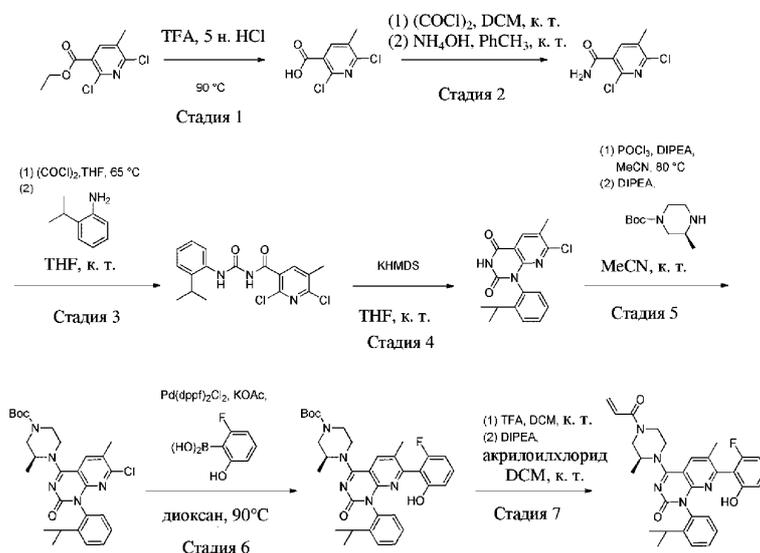
Стадия 2. 7-(2-Фторфенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон.

К раствору 7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метилптеридин-2,4(1H,3H)-диона (330 мг, 0,85 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0,252 мл, 1,44 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (0,119 мл, 1,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,51 мл, 2,88 ммоль), затем с помощью раствора (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетата (544 мг, 0,93 ммоль) в DMF (0,5 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем обеспечивали ее постепенное нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (2×10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/DCM) с получением 7-(2-фторфенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7,48-7,57 (m, 1H), 7,42 (dt, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,10 (br dt, J=7,1, 1,0 Гц, 1H), 6,80-6,95 (m, 1H), 6,20 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 4,66-5,57 (m, 1H), 4,13-4,46 (m, 3H), 3,44-3,73 (m, 3H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,09 (t, J=6,1 Гц, 3H), 0,97 (dd, J=6,6, 1,7 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 527,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 52 7-(2-Фтор-6-гидроксифенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 2,6-Дихлор-5-метилникотиновая кислота.

Смесь этил-2,6-дихлор-5-метилникотината (6,49 г, 27,7 ммоль, Pharmablock Inc., Саннивейл, Калифорния, США) в TFA (30 мл) и 5 н. HCl (24 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем ее частично концентрировали. Добавляли воду и смесь фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали и высушивали под вакуумом с получением 2,6-дихлор-5-метилникотиновой кислоты.

Масса/заряд (ESI, +ve): 205,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2,6-Дихлор-5-метилникотинамид.

К охлажденной льдом смеси 2,6-дихлор-5-метилникотиновой кислоты (4,55 г, 22,1 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 16,6 мл, 33,1 ммоль) с последующим добавлением нескольких капель DMF. Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в толуоле (15 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью гидроксида аммония (30%, 9,1 мл, 62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2,6-дихлор-5-метилникотинамида.

Масса/заряд (ESI, +ve): 204,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. 2,6-Дихлор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)-5-метилникотинамид.

Смесь 2,6-дихлор-5-метилникотинамида (513 мг, 2,50 ммоль) и оксалилхлорида (2 М раствор в DCM, 1,38 мл, 2,63 ммоль) в THF (10 мл) нагревали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2-изопропиланилин (0,36 мл, 2,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический

слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в гептан/EtOAc 5:1 и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 2,6-дихлор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)-5-метилникотинамида.

Масса/заряд (ESI, +ve): 365,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. 7-Хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

КНМДС (1 М раствор в THF, 4,54 мл, 4,54 ммоль) добавляли с помощью шприца к охлажденной льдом смеси 2,6-дихлор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)-5-метилникотинамида (831 мг, 2,27 ммоль) в THF (10 мл). Обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в гептан/EtOAc 5:1 и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества собирали с получением 7-хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,36 (s, 1H), 7,49 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,44 (td, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,23 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 2,68 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,02 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 329,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-4-(7-хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метилпиридо[2,3-b]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (444 мг, 1,35 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0,70 мл, 4,04 ммоль) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (0,125 мл, 1,35 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,70 мл, 4,04 ммоль), затем с помощью (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (297 мг, 1,48 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем обеспечивали ее постепенное нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (2×10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-30% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением трет-бутил-(S)-4-(7-хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,16 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 7,28 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,09 (dt, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 4,70-4,90 (m, 1H), 3,89-4,20 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 2,44 (td, J=6,8, 4,9 Гц, 1H), 2,35 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (br s, 3H), 1,06 (d, J=6,8, 3H), 1,02 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 511,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. трет-Бутил-(3S)-4-(7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(S)-4-(7-хлор-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (458 мг, 0,89 ммоль), ацетата калия (439 мг, 4,47 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (418 мг, 2,68 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (65 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (0,05 нагревали при 90°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем разделяли ее между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-30% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением трет-бутил-(3S)-4-(7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

Масса/заряд (ESI, +ve): 587,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 14,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(3S)-4-(7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (288 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (3 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (0,34 мл, 1,96 ммоль), затем с помощью раствора акрилоилхлорида (0,042 мл, 0,51 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с

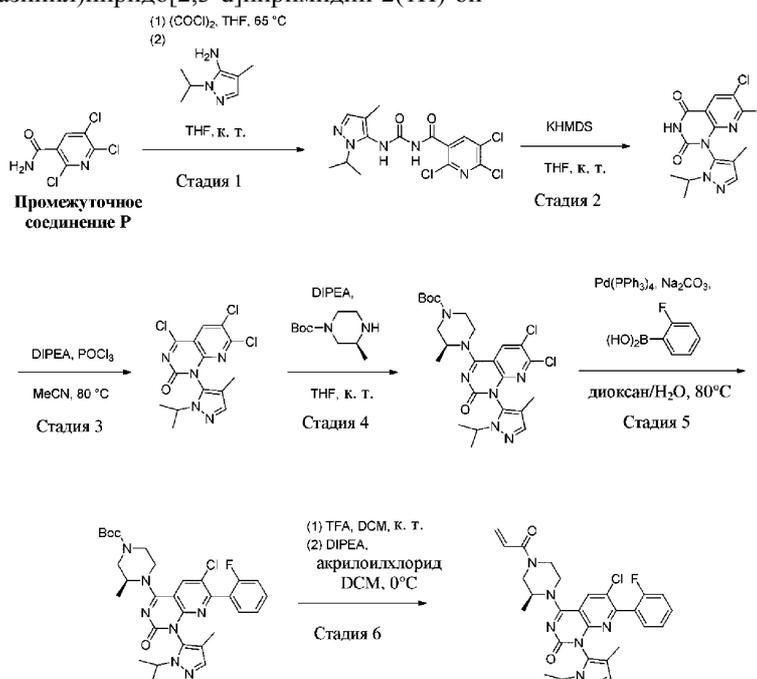
получением 7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6-метил-1-(2-метил-6-(2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : ppm 9,94 (s, 1H), 8,10-8,19 (m, 1H), 7,38 (dd,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1H), 7,31 (td,  $J=7,1, 0,8$  Гц, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,06 (br dt,  $J=7,9, 1,9$  Гц, 1H), 6,75-6,97 (m, 1H), 6,71 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,64 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,21 (br dd,  $J=16,9, 5,7$  Гц, 1H), 5,76 (dd,  $J=10,2, 2,5$  Гц, 1H), 4,76-4,98 (m, 1H), 4,10-4,51 (m, 2H), 3,24-3,81 (m, 4H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,12 (d,  $J=2,9$  Гц, 3H), 1,22-1,33 (m, 3H), 1,05 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,96 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Масса/заряд (ESI, +ve): 541,8 (M+H) $^+$ .

Пример 53.

6-Хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-1-(2-пропанил)-1H-пиразол-5-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Стадия 1. 2,5,6-Трихлор-N-((1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)никотинамид.

К смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (промежуточное соединение P, 2,43 г, 10,8 ммоль) в THF (21,5 мл) добавляли раствор оксалилхлорида (2 M в DCM, 5,70 мл, 11,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч, затем нагревание останавливали и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 0°C. Добавляли раствор 1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-амина (1,50 г, 10,8 ммоль, ChemBridge, Сан-Диего, Калифорния, США) в THF (15 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и отфильтрованные твердые вещества собирали и промывали с помощью ацетонитрила (20 мл) с получением 2,5,6-трихлор-N-((1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)никотинамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : ppm 11,39 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,33-4,44 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,33 (d,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 389,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. 6,7-Дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

KNMDS (1 M раствор в THF, 18,0 мл, 18,0 ммоль) медленно с помощью шприца добавляли к охлажденной льдом смеси 2,5,6-трихлор-N-((1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)никотинамида (3,52 г, 9,0 ммоль) в THF (30 мл). Через 10 мин обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали 18 ч. Полученную взвесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и солевого раствора (50 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 6,7-дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : ppm 12,22 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 353,9 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. 4,6,7-Трихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он.

К раствору 6,7-дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (3,19 г, 9,0 ммоль) и DIPEA (4,71 мл, 27,0 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли оксихлорид фосфора (1,68 мл, 18,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,6,7-трихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(6,7-дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 4,6,7-трихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-она (3,36 г, 9,0 ммоль) в THF (45 мл) добавляли DIPEA (4,71 мл, 27,1 ммоль) с последующим добавлением (S)-4-N-Вос-2-метилпиперазина (2,71 г, 13,6 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили с помощью охлажденного льдом насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл, 2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (S)-трет-бутил-4-(6,7-дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,43 (d, J=19,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,77-4,98 (m, 1H), 4,15 (br dd, J=26,7, 13,5 Гц, 1H), 3,61-4,07 (m, 4H), 2,94-3,28 (m, 2H), 1,72 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (br dd, J=13,0, 6,7 Гц, 3H), 1,21-1,28 (m, 6H).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 536,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(S)-4-(6,7-дихлор-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (703 мг, 1,31 ммоль), (2-фторфенил)-бороновой кислоты (330 мг, 2,36 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, Калифорния, США), безводного карбоната натрия (416 мг, 3,93 ммоль) и тетраакис-(трифенилфосфин)палладия(0) (151 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) и воде (0,87 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-(S)-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,41 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,50-7,66 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 4H), 4,92 (br s, 1H), 4,24 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 3,95-4,12 (m, 2H), 3,67-3,89 (m, 2H), 3,00-3,29 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, J=6,6 Гц, 3H), 1,14-1,28 (m, 6H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -113,95 (d, J=6,9 Гц, 1F).

Масса/заряд (ESI, +ve ион): 596,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. 6-Хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-1-(2-пропанил)-1Н-пиразол-5-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-он.

Трифторуксусную кислоту (7,4 мл, 63,6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(S)-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (532 мг, 0,74 ммоль) в DCM (7,4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (7,4 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью DIPEA (1,28 мл, 7,35 ммоль), затем с помощью акрилоилхлорида (0,2 М раствор в DCM, 3,67 мл, 0,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан, затем 0-50% 4:1 DCM-MeOH/DCM) с получением 6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-1-(2-пропанил)-1Н-пиразол-5-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1Н)-она.

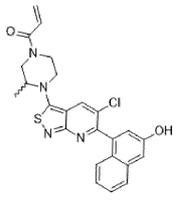
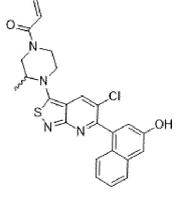
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 8,44 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,23-7,41 (m, 4H), 6,77-6,93 (m, 1H), 6,21 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,22-4,46 (m, 2H), 3,96-4,21 (m, 2H), 3,37-3,89 (m, 2H), 3,00-3,28 (m, 1H), 1,71 (d, J=2,5 Гц, 3H), 1,34 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,12-1,29 (m, 6H).

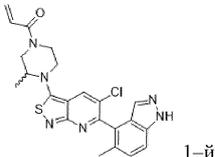
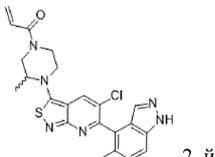
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm -113,96 (d, J=9,5 Гц, 1F).

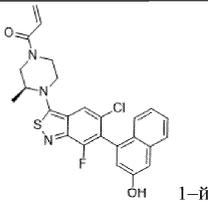
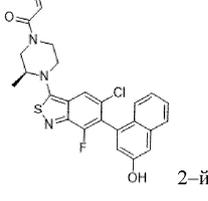
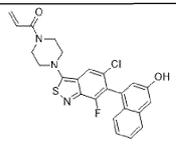
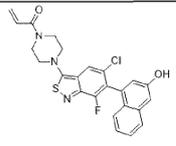
Масса/заряд (ESI, +ve ион): 550,2 (M+H)<sup>+</sup>.

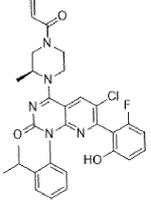
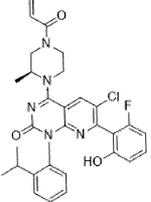
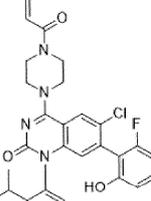
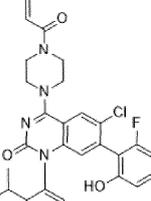
Таблица 12(а)

Примеры разделенных соединений, в том числе стереоизомеров,  
некоторые из которых являются атропоизомерами

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

2-6-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	1-((3 <i>S</i> )-4-(5-хлор-6-(5-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3 <i>R</i> )-4-(5-хлор-6-(5-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> , содержащий 20 мМ NH <sub>3</sub> , 60 г/мин., 102 бар)
2-6-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	1-((3 <i>R</i> )-4-(5-хлор-6-(5-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3 <i>S</i> )-4-(5-хлор-6-(5-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> , содержащий 20 мМ NH <sub>3</sub> , 60 г/мин., 102 бар)

1-19-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 100 г/мин., 100 бар).
1-19-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 100 г/мин., 100 бар).
3-1-1	 <p>1-ый элюируемый изомер</p>	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 60 мл/мин., 100 бар).
3-1-2	 <p>2-ой элюируемый изомер</p>	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 60 мл/мин., 100 бар).

8-6-1	 <p>1-ый элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 120 г/мин, 102 бар).
8-6-2	 <p>2-ой элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 120 г/мин, 102 бар).
8-1-1	 <p>1-ый элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 мм, 5 мкм, 40% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 135 г/мин, 188 бар).
8-1-2		6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 мм, 5 мкм, 40% MeOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 mM NH <sub>3</sub> ), 135 г/мин., 188 бар).

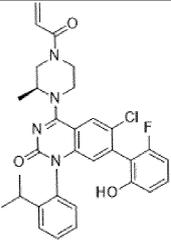
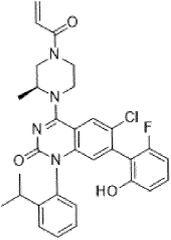
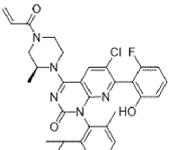
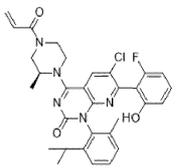
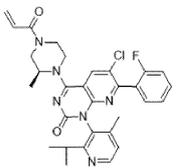
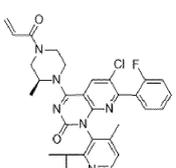
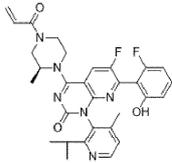
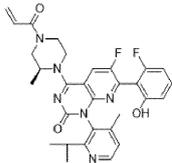
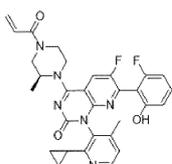
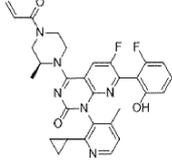
	2-ой элюируемый изомер		
8-3-1	 1-ый элюируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-4- ((2S)-2-метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)-1-(2-(2- пропанил)фенил)- 2(1H)-хиназолинон	8-3 / SFC (Whelk-01 (S, S), 250×21 мм, 5 мкм, 30% EtOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 мМ NH <sub>3</sub> ), 70 г/мин, 187 бар).
8-3-2	 2-ой элюируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-4- ((2S)-2-метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)-1-(2-(2- пропанил)фенил)- 2(1H)-хиназолинон	8-3 / SFC (Whelk-01 (S, S), 250×21 мм, 5 мкм, 30% EtOH/CO <sub>2</sub> (w/ 20 мМ NH <sub>3</sub> ), 70 г/мин, 187 бар).

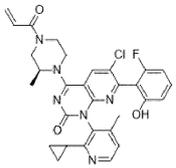
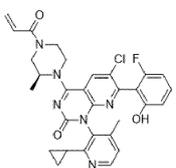
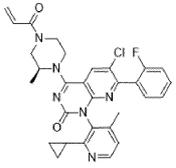
Таблица 12(b)

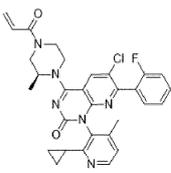
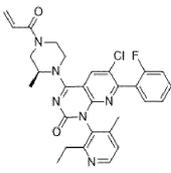
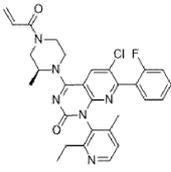
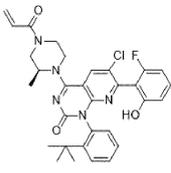
## Примеры разделенных соединений, в том числе атропоизомеров

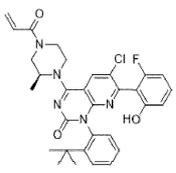
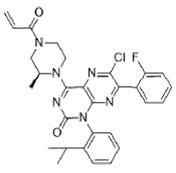
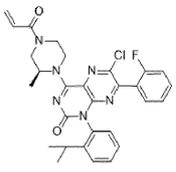
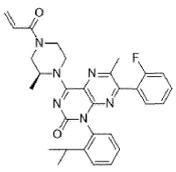
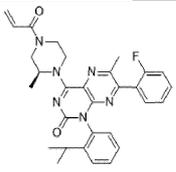
Прим. №	Химическая структура	Название	Рацемический SM/условия разделения
39-1	 1-й элюируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-1-(2- метил-6-(2- пропанил)фенил)-4- ((2S)-2-метил-4-(2- пропеноил)-1-	39 / SFC (Chiralpak OD- H, 21×250 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).

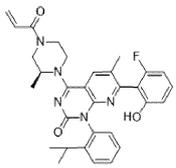
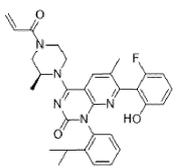
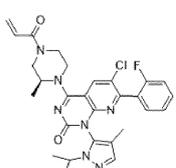
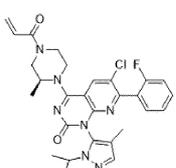
		пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	
39-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-метил-6-(2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	39 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).
40-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	40 / SFC (Chiralpak IC, 21×150 мм, 5 мкм, 60% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).
40-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	40 / SFC (Chiralpak IC, 21×150 мм, 5 мкм, 60% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).

41-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	41 / SFC (Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO <sub>2</sub> , 120 г/мин., 103 бар).
41-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	41 / SFC (Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO <sub>2</sub> , 120 г/мин., 103 бар).
42-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	42 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).
42-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	42 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).

		пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	
44-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	44 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).
44-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	44 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).
45-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	45 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).

45-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-1-(2-циклопропил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	45 / SFC (Chiralpak OD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 20% EtOH/CO <sub>2</sub> , 80 мл/мин., 100 бар).
46-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-1-(2-этил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	46 / SFC (Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм, 30% i-PrOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).
46-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-1-(2-этил-4-метил-3-пиридинил)-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	46 / SFC (Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм, 30% i-PrOH/CO <sub>2</sub> , 50 мл/мин., 100 бар).
49-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-метил-2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	49 / SFC (Chiralpak IF, 21×250 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> , 65 мл/мин., 102 бар).

49-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-метил-2-пропанил)фенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	49 / SFC (Chiralpak IF, 21×250 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO <sub>2</sub> , 65 мл/мин., 102 бар).
50-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон,	50 / SFC (Chiralpak OD, 21×250 мм, 5 мкм, 17% MeOH/CO <sub>2</sub> , 80 г/мин., 102 бар).
50-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2-фторфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон	50 / SFC (Chiralpak OD, 21×250 мм, 5 мкм, 17% MeOH/CO <sub>2</sub> , 80 г/мин., 102 бар).
51-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	7-(2-фторфенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-птеридинон	51 / SFC ((S, S) Whelk-01, 21×250 мм, 5 мкм, 60% MeOH/CO <sub>2</sub> , 60 г/мин., 110 бар).
51-2		7-(2-фторфенил)-6-метил-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-	51 / SFC ((S, S) Whelk-01, 21×250 мм, 5 мкм, 60% MeOH/CO <sub>2</sub> , 60

	2-й элюируемый изомер	пропанил)фенил)- 2(1H)-птеридион	г/мин., 110 бар).
52-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-6- метил-4-((2S)-2- метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)-1-(2-(2- пропанил)фенил)пирид о[2,3-d]пиримидин- 2(1H)-он	52 / SFC (Chiralpak AS- H, 21×250 мм, 5 мкм, 25% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 г/мин., 125 бар).
52-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-6- метил-4-((2S)-2- метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)-1-(2-(2- пропанил)фенил)пирид о[2,3-d]пиримидин- 2(1H)-он	52 / SFC (Chiralpak AS- H, 21×250 мм, 5 мкм, 25% MeOH/CO <sub>2</sub> , 50 г/мин., 125 бар).
53-1	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2- фторфенил)-1-(4- метил-1-(2- пропанил)-1H- пирозол-5-ил)-4- ((2S)-2-метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)пиридо[2, 3-d]пиримидин-2(1H)- он	53 / SFC ((S, S) Whelk- 01, 21×250 мм, 5 мкм, 25% MeOH/CO <sub>2</sub> , 90 г/мин., 102 бар).
53-2	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-хлор-7-(2- фторфенил)-1-(4- метил-1-(2- пропанил)-1H- пирозол-5-ил)-4- ((2S)-2-метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)пиридо[2, 3-d]пиримидин-2(1H)- он	53 / SFC ((S, S) Whelk- 01, 21×250 мм, 5 мкм, 25% MeOH/CO <sub>2</sub> , 90 г/мин., 102 бар).

## Аналитические данные для общих процедур

Прим. №	LRMS: (ESI, +ve ион) масса/заряд	ЯМР
1-1	498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 6,81–6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1 H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1 H), 3,87 (br d, J=19,5 Гц, 4 H), 3,63 (br t, J=5,1 Гц, 4 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ –123,78 (s, 1 F).
1-2	441,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45–7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,26–7,35 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (d, J=10,3, 2,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81–3,93 (m, 4H), 3,58–3,64 (m, 4H).
1-3	450,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37–7,43 (m, 1H), 7,24–7,29 (m, 1H), 7,17–7,23 (m, 2H), 7,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,73–5,79 (m, 1H), 3,82–3,95 (m, 4H), 3,58–3,64 (m, 4H).
1-4	464,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46–7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,25–7,36 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=1,9, 16,8 Гц, 1H), 5,74–

		5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82–3,93 (m, 4H), 3,56–3,63 (m, 4H).
1–5	432,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,12 (s, 1H), 7,41–7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,80–6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> =16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> =10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,79–3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53–3,62 (m, 4H).
1–6	418,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,98 (br s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20–7,29 (m, 1H), 6,68–6,90 (m, 3H), 6,17 (dd, <i>J</i> =16,6, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> =10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,78–3,93 (m, 4H), 3,53–3,58 (m, 4H).
1–7	498	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,79–10,10 (1 H, m), 8,05–8,12 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,39–7,48 (1 H, m), 7,21–7,29 (3 H, m), 7,04–7,09 (1 H, m), 6,76–6,91 (1 H, m), 6,14–6,24 (1 H, m), 5,74–5,81 (1 H, m), 5,02–5,30 (1 H, m), 4,08–4,53 (3 H, m), 3,54–3,81 (6 H, m).
1–8	496	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,83–10,10 (1 H, m), 8,01–8,07 (1 H, m), 7,77–7,84 (1 H, m), 7,39–7,47 (1 H, m), 7,19–7,31 (3 H, m), 7,04–7,10 (1 H, m), 6,80–6,94 (1 H, m), 6,15–6,28 (1 H, m), 5,75–5,83 (1 H, m), 4,38–4,58 (1 H, m), 4,06–4,27 (2 H, m), 3,51–3,89 (3 H, m), 3,19–3,29 (1 H, m), 1,58–1,74 (2 H, m), 0,90–0,99 (3 H, m).
1–9	467,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,85–10,08 (1 H, m), 8,73–8,90 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,72–7,76 (1 H, m), 7,41–7,47 (1 H, m), 7,21–7,28 (3 H, m), 7,04–7,09 (1 H, m), 6,15–6,23 (2 H, m), 5,67–5,72 (1 H, m), 4,90–5,01 (1 H, m), 4,36–4,58 (2 H, m), 4,16–4,31 (1 H, m), 1,54–1,62 (3 H, m).
1–10	470	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,03–13,21 (1 H, m), 8,05–8,11 (1 H, m), 7,53–7,63 (2 H, m), 7,35–7,41 (1 H, m), 6,80–6,99 (1 H, m), 6,15–6,28 (1 H, m), 5,74–5,83 (1 H, m), 4,28–4,55 (2 H, m), 4,15–4,28 (1 H, m), 3,48–3,83 (4 H, m), 2,16–2,22 (3 H, m), 1,17–1,28 (3 H, m).

1-11	512	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83–10,06 (1 H, m), 8,19–8,25 (1 H, m), 7,76–7,85 (1 H, m), 7,38–7,48 (1 H, m), 7,19–7,30 (3 H, m), 7,03–7,10 (1 H, m), 6,81–6,95 (1 H, m), 6,15–6,27 (1 H, m), 5,74–5,81 (1 H, m), 4,73–4,88 (1 H, m), 4,36–4,59 (2 H, m), 4,13–4,26 (1 H, m), 4,07–4,14 (1 H, m), 3,49–3,80 (5 H, m), 1,72–1,89 (2 H, m).
1-12	511	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,26–8,34 (1 H, m), 8,00–8,09 (2 H, m), 7,70–7,77 (2 H, m), 7,53–7,61 (2 H, m), 7,41–7,49 (2 H, m), 7,32–7,41 (2 H, m), 7,18–7,25 (1 H, m), 5,15–5,27 (1 H, m), 4,31–4,56 (2 H, m), 3,63–3,91 (2 H, m), 3,42–3,60 (2 H, m).
1-13	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,13 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,38–7,44 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,82–3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,63–3,69 (m, 4H).
1-14	468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27–7,38 (m, 3H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,80–3,95 (m, 4H), 3,60–3,67 (m, 4H).
1-15	497,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,03–8,12 (1 H, m), 7,68–7,79 (1 H, m), 7,32–7,44 (1 H, m), 7,11–7,26 (3 H, m), 6,98–7,06 (1 H, m), 6,77–6,91 (1 H, m), 6,13–6,26 (1 H, m), 5,73–5,83 (1 H, m), 4,08–4,54 (3 H, m), 3,54–3,80 (7 H, m).
1-16	498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,88–10,15 (1 H, m), 8,08–8,16 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,40–7,48 (1 H, m), 7,18–7,30 (3 H, m), 7,05–7,10 (1 H, m), 6,80–6,92 (1 H, m), 6,15–6,24 (1 H, m), 5,73–5,80 (1 H, m), 4,58–4,71 (1 H, m), 4,26–4,43 (1 H, m), 3,99–4,24 (2 H, m), 3,39–4,00 (6 H, m).

1-17	494,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,81–10,05 (1 H, m), 8,06–8,12 (1 H, m), 7,77–7,84 (1 H, m), 7,40–7,47 (1 H, m), 7,19–7,29 (3 H, m), 7,03–7,08 (1 H, m), 6,77–6,88 (1 H, m), 6,19–6,30 (1 H, m), 5,73–5,82 (1 H, m), 4,73–4,86 (2 H, m), 3,82–3,96 (2 H, m), 3,44–3,52 (2 H, m), 1,88–2,14 (4 H, m).
1-18	498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85–10,08 (1 H, m), 8,07–8,13 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,40–7,48 (1 H, m), 7,22–7,30 (3 H, m), 7,04–7,09 (1 H, m), 6,76–6,92 (1 H, m), 6,15–6,25 (1 H, m), 5,74–5,81 (1 H, m), 5,04–5,29 (1 H, m), 4,10–4,52 (3 H, m), 3,53–3,78 (5 H, m).
1-19	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,90–10,04 (1 H, m), 8,02–8,08 (1 H, m), 7,76–7,82 (1 H, m), 7,38–7,46 (1 H, m), 7,20–7,30 (3 H, m), 7,04–7,08 (1 H, m), 6,79–6,95 (1 H, m), 6,14–6,27 (1 H, m), 5,73–5,81 (1 H, m), 4,38–4,55 (3 H, m), 4,28–4,37 (1 H, m), 4,12–4,26 (1 H, m), 3,46–3,83 (2 H, m), 1,15–1,21 (3 H, m)
1-19-1	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,83–10,08 (1 H, m), 8,04–8,11 (1 H, m), 7,77–7,84 (1 H, m), 7,38–7,48 (1 H, m), 7,19–7,31 (3 H, m), 7,05–7,10 (1 H, m), 6,81–6,98 (1 H, m), 6,16–6,28 (1 H, m), 5,75–5,83 (1 H, m), 4,40–4,59 (1 H, m), 4,16–4,40 (1 H, m), 3,96–4,07 (1 H, m), 3,48–3,83 (3 H, m), 3,16–3,29 (1 H, m), 1,10–1,31 (3 H, m).
1-19-2	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,83–10,10 (1 H, m), 8,03–8,10 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,38–7,48 (1 H, m), 7,19–7,31 (3 H, m), 7,05–7,10 (1 H, m), 6,81–6,98 (1 H, m), 6,15–6,28 (1 H, m), 5,73–5,83 (1 H, m), 4,39–4,56 (2 H, m), 4,15–4,38 (1 H, m), 3,97–4,10 (1 H, m), 3,48–3,84 (3 H, m), 1,13–1,27 (3 H, m).
1-20	454,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83–10,05 (1 H, m), 9,11–9,35 (1 H, m), 8,02–8,07 (1 H, m), 7,76–7,83 (1 H, m), 7,40–7,47 (1 H, m), 7,20–7,28 (3 H, m), 7,02–7,09 (1 H, m), 6,33–6,46 (1 H, m), 6,11–6,22 (1 H, m), 5,69–5,78 (1 H, m), 4,69–4,80 (1 H, m), 4,40–4,49 (1 H, m), 4,31–4,41 (1 H, m), 4,21–4,30 (1 H, m), 3,99–4,09 (1 H, m).

1-21	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85–10,10 (1 H, m), 8,04–8,09 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,40–7,47 (1 H, m), 7,19–7,30 (3 H, m), 7,05–7,09 (1 H, m), 6,74–6,99 (1 H, m), 6,09–6,36 (1 H, m), 5,66–5,88 (1 H, m), 4,39–4,57 (2 H, m), 4,17–4,39 (1 H, m), 3,96–4,07 (1 H, m), 3,48–3,83 (3 H, m), 1,10–1,29 (3 H, m).
1-22	468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87–10,03 (1 H, m), 8,45–8,66 (1 H, m), 7,94–8,01 (1 H, m), 7,76–7,83 (1 H, m), 7,39–7,47 (1 H, m), 7,21–7,29 (3 H, m), 7,01–7,10 (1 H, m), 6,10–6,25 (2 H, m), 5,59–5,70 (1 H, m), 4,56–4,68 (1 H, m), 3,99–4,13 (1 H, m), 3,75–3,87 (2 H, m), 3,55–3,66 (1 H, m), 2,35–2,48 (1 H, m), 2,06–2,21 (1 H, m).
1-23	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85–10,06 (1 H, m), 8,27–8,35 (1 H, m), 7,95–8,00 (1 H, m), 7,76–7,84 (1 H, m), 7,39–7,48 (1 H, m), 7,20–7,29 (3 H, m), 7,01–7,10 (1 H, m), 6,23–6,37 (1 H, m), 6,10–6,20 (1 H, m), 5,58–5,68 (1 H, m), 4,00–4,11 (1 H, m), 3,89–3,99 (1 H, m), 3,67–3,77 (1 H, m), 3,35–3,49 (2 H, m), 1,94–2,07 (2 H, m), 1,77–1,90 (1 H, m), 1,62–1,72 (1 H, m).
2-7	496,2	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,83–10,11 (m, 1H), 7,90–7,95 (m, 1H), 7,76–7,84 (m, 1H), 7,37–7,49 (m, 1H), 7,19–7,31 (m, 3H), 7,06–7,10 (m, 1H), 6,86–7,00 (m, 1H), 6,22–6,31 (m, 1H), 5,78–5,86 (m, 1H), 4,07–4,22 (m, 3H), 3,89–4,01 (m, 1H), 3,71–3,84 (m, 1H), 3,40–3,52 (m, 1H), 1,22–1,34 (m, 6H)
2-8	506,0	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,04–13,25 (m, 1H), 8,09–8,15 (m, 1H), 7,55–7,62 (m, 2H), 7,35–7,41 (m, 1H), 6,76–6,94 (m, 1H), 6,36–6,62 (m, 1H), 6,16–6,24 (m, 1H), 5,75–5,83 (m, 1H), 4,59–4,86 (m, 1H), 4,19–4,58 (m, 1H), 3,52–3,92 (m, 3H), 3,40–3,50 (m, 1H), 3,13–3,27 (m, 1H), 2,13–2,21 (m, 3H)
2-9	486,0	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,08–10,30 (m, 1H), 7,98–8,07 (m, 1H), 7,29–7,39 (m, 1H), 6,72–6,91 (m, 3H), 6,23–6,63 (m, 1H), 6,13–6,24 (m, 1H), 5,74–5,81 (m, 1H), 4,58–4,82 (m, 1H), 4,42–4,57 (m, 1H), 4,17–4,38 (m, 1H), 3,52–3,89

		(m, 4H)
2-10	510,0	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9,83-10,06 (m, 1H), 7,93-8,06 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,68-5,86 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,06-4,28 (m, 1H), 3,60-4,06 (m, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
1-28	436,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,63 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,09-7,24 (m, 1 H) 6,72-6,95 (m, 3 H) 6,12-6,24 (m, 1 H) 5,74-5,77 (m, 1 H) 3,83-3,88 (d, 4 H) 3,52-3,72 (m, 4 H)
2-1	451,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H)
2-2	447,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,58 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,96 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,77 (dd, $J=10,5, 2,1$ Гц, 1H), 4,26-4,54 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,76 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,47-3,64 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
2-3	433,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ 8,51 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,31 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,84 (dd, $J=10,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,41-4,53 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,54-3,88 (m, 4H), 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).
2-4	479,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,22 (br. s, 3H).

2-5	465,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,17–7,30 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,80–6,94 (m, 1H), 6,14–6,27 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,97–4,57 (m, 3H), 3,48–3,83 (m, 4H), 1,22 (br. s, 3H).
2-6	453,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13,11 (br. s, 1H), 8,66 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80–6,93 (m, 1H), 6,16–6,24 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,97–4,56 (m, 4H), 3,48–3,85 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (br s., 3H).
3-1	468,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,90–10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J=8,41$ Гц), 7,43 (1H, ddd, $J=1,96, 6,11, 8,17$ Гц), 7,16–7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=2,35$ Гц), 6,87 (1H, dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,19 (1H, dd, $J=2,25, 16,73$ Гц), 5,77 (1H, dd, $J=2,25, 10,47$ Гц), 3,88 (4H, br d, $J=19,56$ Гц), 3,61–3,72 (4H, m). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,78 (s, 1F).
3-2	469	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,43 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 7,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,59 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21–7,26 (m, 1 H) 7,03 (br d, $J=10,4$ Гц, 1 H) 6,95 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 6,71 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 3,93–4,14 (m, 4 H) 3,52–3,59 (m, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ -123,91 (s, 1 F).
3-3	453,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,82–8,88 (1 H, m), 8,52–8,63 (1 H, m), 8,09–8,22 (2 H, m), 7,89–8,02 (2 H, m), 7,67–7,74 (1 H, m), 6,80–6,96 (1 H, m), 6,13–6,25 (1 H, m), 5,72–5,84 (1 H, m), 3,77–4,03 (4 H, m), 3,56–3,74 (4 H, m).
3-4	469,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 11,81–12,11 (1 H, m), 8,05–8,15 (1 H, m), 7,58–7,67 (1 H, m), 7,42–7,49 (1 H, m), 7,35–7,42 (1 H, m), 7,14–7,20 (1 H, m), 6,80–6,93 (1 H, m), 6,44–6,53 (1 H, m), 6,14–6,24 (1 H, m), 5,72–5,82 (1 H, m), 3,80–3,95 (4 H, m), 3,61–3,69 (4 H, m).

3-5	456,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12,99–13,26 (1 H, m), 8,10–8,14 (1 H, m), 7,54–7,60 (2 H, m), 7,33–7,40 (1 H, m), 6,81–6,94 (1 H, m), 6,14–6,25 (1 H, m), 5,74–5,80 (1 H, m), 3,81–3,95 (4 H, m), 3,62–3,71 (4 H, m), 2,12–2,20 (3 H, m).
3-6	436,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{METAHOJI}-d_4$ ) $\delta$ 7,84 (d, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,26 (dt, $J=6,75, 8,27$ Гц, 1H), 6,71–6,90 (m, 2H), 6,62–6,71 (m, 1H), 6,25 (dd, $J=1,96, 16,82$ Гц, 1H), 5,79 (dd, $J=1,86, 10,66$ Гц, 1H), 3,91–4,03 (m, 4H), 3,57–3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 1H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{METAHOJI}-d_4$ ) $\delta$ -116,77 (1 F, s), -125,66 (1 F, d, $J=2,6$ Гц)
3-7	438,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,08 (s, 1 H), 7,53–7,62 (m, 1 H), 7,47 (td, $J=9,7, 2,5$ Гц, 1 H), 7,28 (td, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,71–5,79 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H)
3-8	432,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,77 (dd, $J=8,2, 2,5$ Гц, 1 H), 6,58 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6, 2,3$ Гц, 1 H), 5,72–5,80 (m, 1 H), 3,77–3,93 (m, 4 H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H), 1,94 (s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,66 (s, 1 F)
3-9	467,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,05 (s, 1 H) 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1 H) 7,02–7,07 (m, 1 H) 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H) 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H) 5,72–5,79 (m, 1 H) 3,86 (br d, $J=19,4$ Гц, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,83 (s, 1 F)
3-10	454,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J=11,0, 9,6$ Гц, 1 H), 6,97 (dd, $J=9,5, 7,1$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6, 10,4$ Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,6, 2,2$ Гц, 1 H), 5,75 (dd, $J=10,5, 2,2$ Гц, 1 H), 3,76–3,95 (m, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -122,67 (br s, 1 F), -123,60 (d, $J=4,3$ Гц, 1 F), -130,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1 F)

3-11	453,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,83–10,02 (1 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,40 (1 H, br d, $J=8,6$ Гц), 6,76–7,03 (3 H, m), 6,12–6,22 (1 H, m), 5,69–5,82 (1 H, m), 3,86 (4 H, br d, $J=18,6$ Гц), 3,63 (4 H, br d, $J=4,7$ Гц). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,09 (s, 1 F)
3-12	431,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,00 (s, 1 H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$ , 10,4 Гц, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,0$ , 2,0 Гц, 1 H), 6,39 (d, $J=1,8$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$ , 2,2 Гц, 1 H), 5,69–5,85 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,56–3,70 (m, 4 H), 1,88 (s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,75 (1 F, s)
3-13	473,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,54 (br d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,5$ , 10,5 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$ , 2,0 Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$ , 2,1 Гц, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br t, $J=4,9$ Гц, 4 H), 2,03 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,58 (s, 1 F)
3-14	435,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,03 (s, 1 H), 7,01 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$ , 10,5 Гц, 1 H), 6,62–6,71 (m, 1 H), 6,52 (dd, $J=6,1$ , 2,7 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$ , 2,2 Гц, 1 H), 5,70–5,81 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,52–3,69 (m, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,91 (s, 1 F), -131,17 (s, 1 F)
3-15	453,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,06 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$ , 10,5 Гц, 1 H), 6,63 (ddd, $J=13,0$ , 6,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,33 (br d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$ , 2,3 Гц, 1 H), 5,71–5,82 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,76–3,96 (m, 4 H), 3,56–3,71 (m, 4 H)
3-16	453,9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,12 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,92 (ddd, $J=12,3$ , 6,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$ , 10,4 Гц, 1 H), 6,58–6,65 (m, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$ , 2,2 Гц, 1 H), 5,72–5,79 (m, 1 H), 3,78–3,92 (m, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H)

3-17	486,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,86 (br s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6, 10,4$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6, 2,3$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5, 2,2$ Гц, 1 H), 3,78-3,93 (m, 4 H), 3,56-3,68 (m, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,87 (s, 1 F)
3-18	469,9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,36-10,69 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=11,0$ Гц, 1 H), 6,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,70-5,80 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,82 (s, 1 F), -132,61 (br s, 1 F)
3-19	451,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,01 (s, 1 H), 7,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,66 (dd, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1 H), 6,54 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,67-5,82 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,85 (br d, $J=19,4$ Гц, 4 H), 3,54-3,73 (m, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,25 (1 F, s)
3-20	485,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,04 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 1,9$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,6, 1,8$ Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=4,9$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,05 (br s, 1 F)
3-21	445,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,54 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 6,78 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,10 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,62-5,75 (m, 1 H), 3,71-3,88 (m, 4 H), 3,56 (br t, $J=5,3$ Гц, 4 H), 2,49-2,64 (m, 1 H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,01 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -123,04 (1 F, s)
3-22	486,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,52 (br s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=2,7$ Гц, 1 H), 6,78-6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,70-5,82 (m, 1 H), 3,79-3,92 (m, 4 H), 3,63 (br t, $J=5,0$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,13 (s, 1 F)

3-23	452,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,03–8,14 (m, 3 H) 7,41–7,69 (m, 5 H) 6,84–6,91 (m, 1 H) 6,17–6,22 (m, 1 H) 5,76–5,79 (m, 1 H) 3,86–3,91 (m, 4 H) 3,65–3,67 (m, 4 H)
3-24	453	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,78–8,87 (m, 1 H) 8,43–8,54 (m, 1 H) 8,04–8,40 (m, 2 H) 7,45–7,79 (m, 2 H) 7,53–7,65 (m, 1 H) 6,74–6,98 (m, 1 H) 6,09–6,26 (m, 1 H) 5,79–5,81 (m, 1 H) 3,83–3,93 (m, 4 H) 3,52–3,66 (m, 4 H)
3-25	442	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,03 (s, 1 H) 6,81–6,98 (m, 4 H) 6,15–6,20 (m, 1 H) 5,72–5,86 (m, 3 H) 3,83–3,88 (m, 4 H) 3,6–3,62 (m, 4 H)
4-1	480,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,82–10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, $J=8,3, 4,0$ Гц), 7,26 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 7,22 (2 H, d, $J=3,7$ Гц), 7,05 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,26–6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, $J=16,8, 2,2$ Гц), 5,66–5,72 (1 H, m), 4,58–4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –123,98 (1 F, s)
4-2	418,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7,65 (1 H, d, $J=1,4$ Гц), 6,25–6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, $J=17,0, 2,3$ Гц), 5,64–5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –113,54 (1 F, s)
4-3	494,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7,93 (1 H, d, $J=8,4$ Гц), 7,67 (1 H, s), 7,45–7,57 (2 H, m), 7,23–7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, $J=2,5$ Гц), 6,27–6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, $J=17,0, 2,2$ Гц), 5,65–5,76 (1 H, m), 4,58–4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –123,88 (1 F, s)
4-4	391,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,93 (1 H, br s), 7,63–7,77 (1 H, m), 6,04–6,33 (2 H, m), 5,60–5,77 (1 H, m), 4,89 (1 H, br d, $J=3,3$ Гц), 4,72 (2 H, br dd, $J=8,1, 3,6$ Гц), 4,28 (2 H, br dd, $J=8,0, 3,9$ Гц). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –113,24 (1 F, s)
4-5	468,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,92–9,00 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,72 (1 H, s), 7,45–7,60 (2 H, m), 7,25–

		7,36 (2 H, m), 7,17 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,08–6,36 (2 H, m), 5,69 (1 H, dd, $J=9,8, 2,2$ Гц), 4,87–5,01 (1 H, m), 4,69–4,84 (2 H, m), 4,33 (2 H, br d, $J=3,3$ Гц), 3,94 (3 H, s). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –123,93 (1 F, s)
4–6	454,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,95 (1 H, s), 8,97 (1 H, d, $J=7,0$ Гц), 7,80 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,72 (1 H, s), 7,39–7,49 (1 H, m), 7,16–7,32 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, $J=2,2$ Гц), 6,08–6,36 (2 H, m), 5,65–5,73 (1 H, m), 4,87–5,05 (1 H, m), 4,77 (2 H, td, $J=8,2, 2,6$ Гц), 4,33 (2 H, br t, $J=6,2$ Гц). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –124,03 (1 F, s)
4–7	391,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,23–9,42 (1 H, m), 8,04 (1 H, d, $J=1,0$ Гц), 6,37 (1 H, dd, $J=17,0, 10,2$ Гц), 6,15 (1 H, dd, $J=17,0, 2,0$ Гц), 5,65–5,86 (1 H, m), 4,70 (1 H, br t, $J=8,0$ Гц), 4,35–4,48 (1 H, m), 4,25–4,33 (1 H, m), 4,22 (1 H, br dd, $J=9,0, 4,3$ Гц), 3,99 (1 H, br dd, $J=10,3, 4,4$ Гц). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –113,81 (1 F, s)
4–8	420,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,64 (1 H, br s), 8,15 (1 H, br d, $J=8,8$ Гц), 6,58–6,97 (1 H, m), 5,97–6,27 (1 H, m), 5,58–5,74 (1 H, m), 4,50 (1 H, br d, $J=11,5$ Гц), 3,91 (1 H, br d, $J=13,5$ Гц), 3,14–3,28 (2 H, m), 2,85–2,97 (1 H, m), 2,08–2,23 (1 H, m), 1,79–1,91 (1 H, m), 1,64–1,78 (1 H, m), 1,45–1,60 (1 H, m). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –114,17 (1 F, br s)
4–9	482,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,87–10,07 (1 H, m), 8,50–8,70 (1 H, m), 8,06–8,23 (1 H, m), 7,70–7,88 (1 H, m), 7,39–7,48 (1 H, m), 7,19–7,28 (3 H, m), 7,02–7,08 (1 H, m), 6,68–6,93 (1 H, m), 6,05–6,23 (1 H, m), 5,64–5,78 (1 H, m), 4,51–4,63 (1 H, m), 4,06–4,17 (1 H, m), 3,91–4,04 (1 H, m), 3,14–3,30 (1 H, m), 2,91–3,01 (1 H, m), 2,14–2,29 (1 H, m), 1,83–1,96 (1 H, m), 1,68–1,82 (1 H, m), 1,49–1,65 (1 H, m).
5–1	468,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,89–10,10 (m, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,43 (ddd, $J=8,2, 5,1, 2,9$ Гц, 1 H), 7,20–7,30 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,81 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,10–6,23 (m, 1 H), 5,69–5,81

		(m, 1 H), 5,37–5,59 (m, 1 H), 4,63–4,74 (m, 3 H), 4,53–4,61 (m, 1 H), 3,14–3,23 (m, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,10 (1 F, s)
5-2	468,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,89–10,09 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39–7,46 (m, 1 H), 7,16–7,31 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,20–6,32 (m, 1 H), 6,08–6,18 (m, 1 H), 5,65 (dd, $J=10,1, 1,9$ Гц, 1 H), 4,57 (dd, $J=8,1, 1,9$ Гц, 2 H), 4,40 (br d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 1,67 (s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,13 (1 F, s)
5-3	484,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,42 (br t, $J=6,6$ Гц, 1 H), 7,16–7,28 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,23–6,41 (m, 1 H), 6,07–6,19 (m, 1 H), 5,66 (dd, $J=10,1, 1,7$ Гц, 1 H), 5,36 (br t, $J=5,8$ Гц, 1 H), 4,49 (s, 4 H), 3,74 (br d, $J=5,5$ Гц, 2 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,12 (1 F, s)
5-4	482,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,99 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,38–7,52 (m, 1 H), 7,16–7,34 (m, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 6,75–6,96 (m, 1 H), 6,11–6,35 (m, 1 H), 5,66–5,90 (m, 1 H), 4,43–4,91 (m, 1 H), 4,07–4,39 (m, 1 H), 3,90–4,05 (m, 1 H), 3,71–3,87 (m, 1 H), 3,61 (br d, $J=9,7$ Гц, 1 H), 3,33–3,51 (m, 2 H), 1,36 (br s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ -124,10 (1 F, s)
5-5	480,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,4$ Гц, 1 H), 7,38–7,49 (m, 1 H), 7,16–7,29 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=1,0$ Гц, 1 H), 6,54–6,86 (m, 1 H), 6,14–6,31 (m, 1 H), 5,74–5,80 (m, 1 H), 5,21–5,40 (m, 1 H), 4,96–5,17 (m, 1 H), 4,61–4,73 (m, 1 H), 4,15–4,42 (m, 2 H), 3,55–3,92 (m, 1 H), 2,25–2,47 (m, 1 H), 1,93–2,20 (m, 1 H)
5-6	480,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,1$ Гц, 1 H), 7,43 (dt, $J=8,1, 4,1$ Гц, 1 H), 7,26 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 7,19–7,25 (m, 2 H), 7,05 (d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 6,55–6,83 (m, 1 H), 6,23 (ddd,

		$J=16,5, 7,5, 2,2$ Гц, 1 H), 5,79 (br d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 5,22–5,40 (m, 1 H), 4,96–5,18 (m, 1 H), 4,61–4,72 (m, 1 H), 4,18–4,44 (m, 2 H), 3,57–3,94 (m, 1 H), 2,27–2,45 (m, 1 H), 1,92–2,24 (m, 1 H)
5–7	482,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,97 (1 H, br s), 8,02 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, $J=8,5$ Гц), 7,35–7,53 (1 H, m), 7,17–7,33 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,84 (1 H, dd, $J=16,7, 10,5$ Гц), 6,19 (1 H, dd, $J=16,8, 1,7$ Гц), 5,68–5,83 (1 H, m), 4,43–4,93 (1 H, m), 4,08–4,39 (1 H, m), 3,93–4,05 (1 H, m), 3,79 (1 H, br d, $J=11,6$ Гц), 3,54–3,66 (1 H, m), 3,37–3,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, br s). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –123,81 (1 F, d, $J=16,5$ Гц)
5–8	480,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1 H), 7,86 (br d, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,37–7,53 (m, 1 H), 7,19–7,31 (m, 3 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,25–6,55 (m, 1 H), 6,11–6,24 (m, 1 H), 5,64–5,82 (m, 1 H), 5,14–5,44 (m, 1 H), 5,03–5,12 (m, 1 H), 4,24–4,59 (m, 1 H), 3,63–4,20 (m, 3 H), 2,22–2,48 (m, 2 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –124,17 – –123,93 (m, 1 F)
5–9	468,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,38–7,52 (m, 1 H), 7,15–7,35 (m, 3 H), 7,07 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 6,39 (dd, $J=17,0, 10,4$ Гц, 1 H), 6,16 (dd, $J=17,0, 2,1$ Гц, 1 H), 5,66–5,81 (m, 1 H), 4,94–5,06 (m, 1 H), 4,67 (br t, $J=8,7$ Гц, 1 H), 4,49 (br dd, $J=9,4, 5,3$ Гц, 1 H), 4,31–4,43 (m, 1 H), 4,21 (br dd, $J=10,6, 5,2$ Гц, 1 H), 3,43 (s, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –124,00 (s, 1 F)
6–1	452,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7,97–8,10 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,86 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1 H), 6,57 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,8, 2,3$ Гц, 1 H), 5,71–5,84 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,9$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=1,0$ Гц, 4 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –126,04 (1 F, s)

6-2	437,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,67–8,79 (1 H, m), 8,18 (1 H, dd, $J=8,3$ , 1,0 Гц), 8,10 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, $J=8,2$ , 4,7 Гц), 6,86 (1 H, dd, $J=16,6$ , 10,4 Гц), 6,19 (1 H, dd, $J=16,8$ , 2,3 Гц), 5,77 (1 H, dd, $J=10,4$ , 2,3 Гц), 3,79–3,97 (4 H, m), 3,58–3,73 (4 H, m). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –125,75 (1 F, s)
7-1	518,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H) 7,43 (br t, $J=7,0$ Гц, 1 H) 7,20–7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, $J=5,8$ , 2,2 Гц, 1 H) 6,78–6,91 (m, 1 H) 6,27–6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, $J=16,6$ , 2,0 Гц, 1 H) 5,76–5,84 (m, 1 H) 4,73–4,87 (m, 1 H) 4,19–4,72 (m, 2 H) 3,55–3,90 (m, 3 H) 3,36–3,47 (m, 1 H)
7-2	500,0	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 9,73–10,17 (m, 1H), 8,04–8,12 (m, 1H), 7,77–7,84 (m, 1H), 7,39–7,48 (m, 1H), 7,20–7,30 (m, 3H), 7,06–7,10 (m, 1H), 6,77–6,93 (m, 1H), 6,15–6,24 (m, 1H), 5,74–5,83 (m, 1H), 4,57–4,92 (m, 3H), 4,14–4,54 (m, 2H), 3,55–3,87 (m, 3H), 3,21–3,29 (m, 1H)
7-3	526,0	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 9,76–10,22 (m, 1H), 8,09–8,14 (m, 1H), 7,77–7,84 (m, 1H), 7,39–7,48 (m, 1H), 7,20–7,29 (m, 3H), 7,04–7,11 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 6,14–6,22 (m, 1H), 5,77–5,83 (m, 1H), 3,68–5,36 (m, 4H), 3,60–3,67 (m, 3H)
8-1	547	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,06 (br. d., $J=15,1$ Гц, 1 H) 8,03 (d, $J=1,2$ Гц, 1 H) 7,51–7,56 (m, 1 H) 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,33 (tdd, $J=7,5$ , 7,5, 3,8, 1,4 Гц, 1 H) 7,14–7,25 (m, 2 H) 6,84 (dd, $J=16,8$ , 10,4 Гц, 1 H) 6,62–6,74 (m, 2 H) 6,14–6,26 (m, 2 H) 5,71–5,78 (m, 1 H) 3,71–3,99 (m, 8 H) 2,52–2,59 (m, 1 H) 1,02–1,12 (m, 6 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ –113,6 (s, 1 F) –114,8 (s, 1 F).
8-2	548,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,61 (1 H, br s) 8,17 (1 H, s) 7,49–7,55 (2 H, m) 7,35–7,43 (1 H, m) 7,23–7,30 (1 H, m) 7,09 (1 H, d, $J=7,88$ Гц) 6,58–6,72 (3 H, m) 6,41 (1 H, dd, $J=16,79$ , 1,66 Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,47$ , 1,55 Гц) 3,80–4,15 (8 H, m) 2,71 (1 H, spt, $J=6,84$ Гц) 1,23 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) 1,03 (4 H, d, $J=6,84$ Гц)

8-3	561	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,81 (s, 1 H) 7,35–7,49 (m, 2 H) 7,18–7,32 (m, 1 H) 7,01–7,17 (m, 2 H) 6,67–6,74 (m, 1 H) 6,48–6,65 (m, 3 H) 6,32–6,44 (m, 1 H) 5,77–5,83 (m, 1 H) 4,19–5,14 (m, 3 H) 3,75–3,98 (m, 1 H) 3,41–3,68 (m, 2 H) 2,85–3,28 (m, 1 H) 2,49–2,71 (m, 1 H) 1,34–1,54 (m, 3 H) 1,13–1,21 (m, 3 H) 1,00–1,07 (m, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ –113,43 – –113,3 (m, 1 F) –114,3 – –113,9 (m, 1 F).
8-3-1	561,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (s, 1 H) 7,37–7,51 (m, 2 H) 7,21–7,34 (m, 1 H) 7,05–7,20 (m, 2 H) 6,70 (br d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 6,52–6,67 (m, 3 H) 6,39 (dd, $J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,80 (dd, $J=10,5, 1,6$ Гц, 1 H) 4,26–5,00 (m, 3 H) 3,40–4,00 (m, 3 H) 3,06–3,24 (m, 1 H) 2,52–2,69 (m, 1 H) 1,20 (d, $J=6,2$ Гц, 6 H) 1,04 (br d, $J=6,4$ Гц, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ –113,31 (br d, $J=63,3$ Гц, 1 F) –113,99 (br d, $J=33,8$ Гц, 1 F).
8-3-2	561,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,79 (br s, 1 H) 7,35–7,48 (m, 2 H) 7,21–7,32 (m, 1 H) 7,04–7,17 (m, 2 H) 6,68 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 6,49–6,66 (m, 3 H) 6,36 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H) 5,78 (dd, $J=10,4, 1,9$ Гц, 1 H) 4,29–5,11 (m, 2 H) 3,46–4,02 (m, 3 H) 2,93–3,29 (m, 2 H) 2,49–2,68 (m, 1 H) 1,48 (dd, $J=14,5, 2,1$ Гц, 6 H) 1,03 (br d, $J=6,0$ Гц, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ –113,32 (br d, $J=9,5$ Гц, 1 F) –114,02 – –113,78 (m, 1 F).
8-4	576	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,58 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,41–7,50 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22–7,30 (m, 1 H) 6,53–6,75 (m, 3 H) 6,42 (dd, $J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,77–5,86 (m, 1 H) 3,53–5,25 (m, 6 H) 2,98–3,34 (m, 1 H) 2,16–2,49 (m, 4 H) 1,52 (br d, $J=19,5$ Гц, 3 H) 1,07–1,17 (m, 6 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ –104,8 (br. s., 1 F) –104,9 (br. s., 1 F).
8-5	546,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,08–10,10 (m, 1 H) 8,47–8,48 (m, 1 H) 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16–7,26 (m, 1H) 7,04–7,25 (m, 1 H) 6,82–6,90 (m, 1 H) 6,63–6,77 (m, 2 H) 6,30–6,31 (m, 1 H) 6,16–6,21

		(m, 1 H) 5,72–5,79 (m, 1 H) 3,84–4,02 (m, 6 H) 3,76–3,81 (m, 2 H), 1,54–1,55 (m, 1 H) 1,23 (s, 2H) 0,74–0,85 (m, 1 H), 0,52–0,69 (m, 1 H)
8–6	562,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62 (1 H, br s) 8,10–8,13 (1 H, m) 7,49–7,56 (2 H, m) 7,35–7,43 (1 H, m) 7,22–7,30 (1 H, m) 7,10 (1 H, br s) 6,54–6,73 (3 H, m) 6,38–6,45 (1 H, m) 5,82 (1 H, dd, <i>J</i> =10,57, 1,45 Гц) 2,60–5,27 (8 H, m) 1,42–1,54 (3 H, m) 1,23 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц) 1,03 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц)
9–1	611,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,42 (br d, <i>J</i> =17,0 Гц, 1 H), 7,86–8,11 (m, 1 H), 7,50–7,63 (m, 1 H), 7,47 (br t, <i>J</i> =6,0 Гц, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> =7,5 Гц, 1 H), 7,15–7,26 (m, 1 H), 7,05 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1 H), 6,78–6,96 (m, 1 H), 6,44–6,58 (m, 1 H), 6,11–6,29 (m, 2 H), 5,71–5,82 (m, 1 H), 4,68–4,98 (m, 1 H), 3,96–4,52 (m, 3 H), 3,52–3,85 (m, 2 H), 3,34–3,51 (m, 1 H), 2,95–3,26 (m, 1 H), 1,27–1,41 (m, 3 H), 0,95–1,13 (m, 6 H)
9–2	531,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91–8,08 (m, 1 H), 7,49–7,67 (m, 2 H), 7,41 (br d, <i>J</i> =5,8 Гц, 1 H), 7,21 (br s, 1 H), 6,76–6,98 (m, 1 H), 6,52–6,67 (m, 1 H), 6,09–6,29 (m, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 4,61–4,96 (m, 1 H), 4,23–4,48 (m, 1 H), 3,93–4,21 (m, 2 H), 3,50–3,77 (m, 1H), 3,33–3,49 (m, 1 H), 3,23–3,28 (m, 1 H), 2,94–3,24 (m, 1 H), 1,27 (br d, <i>J</i> =9,3 Гц, 6 H), 1,09 (br s, 3 H)
9–3	576,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,88–8,01 (m, 1 H), 7,49–7,61 (m, 1 H), 7,46 (br t, <i>J</i> =7,6 Гц, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 1 H), 7,15–7,25 (m, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1 H), 6,76–6,95 (m, 1 H), 6,57 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,17–6,32 (m, 2 H), 6,11–6,16 (m, 1 H), 5,72–5,81 (m, 1 H), 5,40 (br d, <i>J</i> =10,8 Гц, 2 H), 4,66–4,99 (m, 1 H), 4,21–4,52 (m, 2 H), 3,94–4,20 (m, 2 H), 3,53–3,82 (m, 2 H), 3,36–3,51 (m, 1 H), 1,27–1,40 (m, 3 H), 0,95–1,12 (m, 6 H)
9–4	593,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,94 (br. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,43–7,51 (m, 1H), 7,31–7,42 (m, 3H), 7,11–7,27 (m, 4H), 6,68–6,93 (m, 2H), 6,14–6,36

		(m, 2H), 5,70–5,83 (m, 1H), 3,72–4,12 (m, 8H), 2,23–2,40 (m, 1H), 1,32–1,65 (m, 2H), 0,95–1,16 (m, 3H), 0,36–0,75 (m, 3H).
9–5	530,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,97 (s, 1 H) 7,85–7,90 (m, 2 H) 7,64–7,72 (m, 2 H) 7,10–7,18 (m, 1 H) 6,73–6,78 (m, 1 H) 6,57–6,67 (m, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 6,10–6,14 (m, 1 H) 5,66–5,72 (m, 1 H) 3,85–3,96 (m, 4 H) 3,48–3,79 (m, 2 H) 3,68–3,75 (m, 2 H)
9–6	546,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,92–10,25 (m, 1 H) 8,44–8,82 (m, 1 H) 8,27–8,40 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,27–7,28 (m, 1 H) 7,11–7,21 (m, 1 H) 6,72–6,91 (m, 1 H) 6,48–6,71 (m, 2 H) 6,03–6,31 (m, 2 H) 5,48–5,79 (m, 1 H) 3,57 4,16 (m, 8 H) 1,36–1,70 (m, 1 H) 0,21–0,92 (m, 4 H)
9–7	561,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ 8,44–8,56 (m, 1 H) 8,41–8,44 (m, 1 H) 8,00–8,03 (m, 1 H) 7,35–7,37 (m, 1 H) 7,14–7,23 (m, 1 H) 6,75–6,83 (m, 1 H), 6,56–6,66 (m, 2 H) 6,40–6,46 (m, 1 H) 6,25–6,31 (m, 1 H) 5,75–5,82 (m, 1 H) 4,42–4,67 (m, 2 H) 3,59–3,89 (m, 2 H) 1,57–1,70 (m, 1 H) 1,45–1,52 (m, 3 H) 1,27 (s, 4H) 0,80–0,88 (m, 3 H)
9–8	561,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ 8,43–8,50 (m, 1 H) 8,30–8,36 (m, 1 H) 7,91–7,97 (m, 1 H) 7,25–7,32 (m, 1 H) 7,07–7,14 (m, 1 H) 6,70–6,78 (m, 1 H) 6,47–6,60 (m, 2 H) 6,33–6,41 (m, 1 H) 6,16–6,26 (m, 1 H) 5,68–5,77 (m, 1 H) 4,32–4,52 (m, 2 H) 3,50–3,81 (m, 2 H) 1,51–1,62 (m, 1 H) 1,36–1,41 (m, 3 H) 1,19 (s, 4 H) 0,74–0,85 (m, 3 H)
9–9	581,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ 8,48–8,57 (m, 1 H) 8,31–8,41 (m, 1 H) 8,13–8,18 (m, 1 H) 7,38–7,54 (m, 3 H) 7,28–7,40 (m, 1 H) 6,82–6,95 (m, 1 H) 6,45–6,50 (m, 1 H) 6,28–6,38 (m, 1 H) 5,81–5,90 (m, 1 H) 4,47–4,63 (m, 2 H) 4,07–4,25 (m, 1 H) 3,63–3,94 (m, 2 H) 2,13–2,21 (m, 3 H) 1,62–1,75 (m, 1 H) 1,51–1,57 (m, 3 H) 1,27–1,37 (m, 3 H) 0,86–0,95 (m, 3 H)

9-10	597,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,01 (br d, $J=18,0$ Гц, 1 H), 7,71 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,50–7,58 (m, 1 H), 7,39–7,49 (m, 2 H), 7,35 (t, $J=7,4$ Гц, 1 H), 7,09–7,27 (m, 2 H), 6,78–6,97 (m, 1 H), 6,14–6,29 (m, 2 H), 5,71–5,82 (m, 1 H), 4,70–4,98 (m, 1 H), 3,98–4,54 (m, 3 H), 3,39–3,85 (m, 2 H), 2,91–3,29 (m, 1 H), 1,27–1,41 (m, 3 H), 1,10 (br t, $J=6,2$ Гц, 3 H), 0,94–1,07 (m, 3 H)
9-11	561,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,99 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H), 7,49–7,68 (m, 2 H), 7,29–7,48 (m, 4 H), 7,10–7,26 (m, 2 H), 6,76–6,96 (m, 1 H), 6,12–6,31 (m, 2 H), 5,71–5,82 (m, 1 H), 4,68–4,97 (m, 1 H), 3,95–4,51 (m, 3 H), 3,44–3,85 (m, 2 H), 2,92–3,26 (m, 2 H), 1,27–1,41 (m, 3 H), 1,06–1,17 (m, 3 H), 0,92–1,06 (m, 3 H)
9-12	583	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8,35 (s, 1 H) 8,08 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 7,51–7,59 (m, 1 H) 7,34–7,44 (m, 3 H) 7,21 (td, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1 H) 6,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H) 6,56–6,75 (m, 1 H) 6,45 (dd, $J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,81–5,90 (m, 1 H) 4,33–5,25 (m, 3 H) 3,82–4,01 (m, 1 H) 3,05–3,71 (m, 3 H) 2,40–2,58 (m, 2 H) 2,20–2,37 (m, 2 H) 1,57 (br d, $J=18,0$ Гц, 3 H) 1,10 (td, $J=7,6, 0,8$ Гц, 6 H).
9-13	579,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,93 (0,5 H, s) 7,92 (0,5 H, s) 7,69–7,74 (1 H, m) 7,18–7,51 (7 H, m) 7,11–7,16 (1 H, m) 6,88 (1 H, dd, $J=25,82, 2,54$ Гц) 6,59–6,68 (2 H, m) 6,42 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 3,81–4,11 (8 H, m) 2,65–2,74 (1 H, m) 1,25 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,22 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,13 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 0,98 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц)
9-14	540,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,21 (0,6 H, br s) 10,12 (0,4 H, br s) 8,29–8,35 (1 H, m) 7,28–7,38 (1 H, m) 6,73–6,85 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, $J=16,59, 2,28$ Гц) 5,74 (1 H, dd, $J=10,37, 2,28$ Гц) 5,30–5,38 (0,6 H, m) 5,00–5,06 (0,4 H, m) 3,61–3,96 (8 H, m) 2,90–3,06 (1 H, m) 1,69–1,83 (1 H, m) 1,15–1,52 (6 H, m) 0,69–1,04 (6 H, m)

10-1	503,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,15 (1 H, br s) 8,33 (1 H, s) 7,36–7,45 (2 H, m) 7,24–7,36 (4 H, m) 6,90 (1 H, dd, $J=16,63$ , 10,37 Гц) 6,70–6,80 (2 H, m) 6,18 (1 H, dd, $J=16,73$ , 2,25 Гц) 5,75 (1 H, dd, $J=10,56$ , 2,15 Гц) 3,83–3,97 (4 H, m) 3,47–3,62 (4 H, m) 1,98–2,06 (3 H, m)
10-2	519,2	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,16–8,24 (m, 1H), 7,61–7,67 (m, 1H), 7,43–7,52 (m, 2H), 7,15–7,23 (m, 1H), 7,05–7,13 (m, 1H), 6,92–7,02 (m, 1H), 6,70–6,82 (m, 2H), 6,57–6,69 (m, 1H), 6,30–6,40 (m, 1H), 5,68–5,81 (m, 1H), 3,81–4,03 (m, 4H), 3,49–3,71 (m, 7H), 2,52–2,66 (m, 1H).
10-3	537,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ 8,35 (1 H, s) 7,38–7,42 (1 H, m) 7,37 (1 H, s) 7,31–7,36 (2 H, m) 7,21 (1 H, td, $J=8,31$ , 6,85 Гц) 6,83 (1 H, dd, $J=16,73$ , 10,66 Гц) 6,69 (1 H, d, $J=8,41$ Гц) 6,63 (1 H, br t, $J=8,80$ Гц) 6,24 (1 H, dd, $J=16,82$ , 1,96 Гц) 5,77 (1 H, dd, $J=10,66$ , 1,86 Гц) 3,94–4,01 (4 H, m) 3,58–3,66 (4 H, m) 1,99–2,04 (3 H, m)
10-4	531,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ 8,34 (1 H, s) 7,44–7,51 (2 H, m) 7,34 (1 H, d, $J=4,30$ Гц) 7,27–7,32 (1 H, m) 7,15–7,25 (2 H, m) 6,83 (1 H, dd, $J=16,82$ , 10,56 Гц) 6,66 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,57–6,64 (1 H, m) 6,21–6,27 (1 H, m) 5,77 (1 H, dd, $J=10,66$ , 1,86 Гц) 3,93–4,02 (4 H, m) 3,56–3,65 (4 H, m) 2,46–2,56 (1 H, m) 0,98–1,13 (6 H, m)
10-5	517,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ 8,44 (1 H, s) 7,46–7,57 (3 H, m) 7,26–7,44 (3 H, m) 6,94 (1 H, dd, $J=16,73$ , 10,66 Гц) 6,77 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,68–6,75 (1 H, m) 6,35 (1 H, dd, $J=16,73$ , 1,86 Гц) 5,88 (1 H, dd, $J=10,76$ , 1,96 Гц) 4,04–4,12 (4 H, m) 3,67–3,76 (4 H, m) 2,36–2,60 (2 H, m) 1,06 (3 H, q, $J=7,63$ Гц)
10-6	504,1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ 8,56 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 8,51 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 7,49 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 7,43 (1 H, s) 7,22–7,29 (1 H, m) 6,87 (1 H, dd, $J=16,73$ , 10,66 Гц) 6,72 (1 H, br d, $J=8,41$ Гц) 6,67 (1 H, br t, $J=8,71$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,73$ , 1,27 Гц) 5,79–5,84 (1 H, m) 3,98–4,06 (4 H, m) 3,64–3,73 (4 H, m) 2,19 (3 H, s)

10-7	517,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,46 (1 H, s) 7,24–7,41 (5 H, m) 6,93 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 10,56 Гц) 6,76 (1 H, d, <i>J</i> =8,41 Гц) 6,68–6,74 (1 H, m) 6,34 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 1,96 Гц) 5,87 (1 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,96 Гц) 4,05–4,11 (4 H, m) 3,68–3,76 (4 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,00 (3 H, s)
10-8	504,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,62 (1 H, dd, <i>J</i> =4,89, 1,56 Гц) 8,43 (1 H, s) 7,87 (1 H, dd, <i>J</i> =7,73, 1,47 Гц) 7,48 (1 H, dd, <i>J</i> =7,63, 5,09 Гц) 7,43 (1 H, s) 7,27 (1 H, td, <i>J</i> =8,31, 6,85 Гц) 6,89 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 10,56 Гц) 6,74 (1 H, d, <i>J</i> =8,22 Гц) 6,68 (1 H, t, <i>J</i> =8,80 Гц) 6,30 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 1,86 Гц) 5,83 (1 H, dd, <i>J</i> =10,66, 1,86 Гц) 3,99–4,07 (4 H, m) 3,65–3,74 (4 H, m) 2,34 (3 H, s)
10-9	528,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,33 (1 H, s) 7,75 (1 H, s) 7,52–7,56 (1 H, m) 7,12–7,28 (4 H, m) 6,82 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 10,66 Гц) 6,64 (1 H, d, <i>J</i> =8,41 Гц) 6,55–6,61 (1 H, m) 6,24 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 1,96 Гц) 6,14 (1 H, dd, <i>J</i> =3,33, 0,78 Гц) 5,77 (1 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,96 Гц) 3,91–4,01 (4 H, m) 3,55–3,63 (4 H, m)
10-10	529,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,52 (1 H, s) 7,55–7,63 (2 H, m) 7,44–7,51 (2 H, m) 7,35–7,43 (1 H, m) 7,24 (1 H, t, <i>J</i> =7,04 Гц) 7,02 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 10,66 Гц) 6,83–6,90 (1 H, m) 6,76–6,83 (1 H, m) 6,43 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 1,66 Гц) 5,97 (1 H, dd, <i>J</i> =10,66, 1,66 Гц) 4,13–4,19 (4 H, m) 3,76–3,82 (4 H, m) 1,56–1,70 (1 H, m) 0,70–0,92 (3 H, m) 0,55–0,68 (1 H, m)
10-11	523,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,40 (1 H, s) 7,50–7,70 (4 H, m) 7,42 (1 H, s) 7,22–7,30 (1 H, m) 6,89 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 10,66 Гц) 6,63–6,76 (2 H, m) 6,30 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 1,86 Гц) 5,83 (1 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,96 Гц) 3,98–4,10 (4 H, m) 3,62–3,76 (4 H, m)
10-12	543,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,45 (1 H, s) 7,63–7,67 (1 H, m) 7,51–7,54 (1 H, m) 7,44–7,48 (1 H, m) 7,34–7,37 (1 H, m) 7,21 (1 H, td, <i>J</i> =8,22, 6,85 Гц) 6,90 (1 H, dd, <i>J</i> =16,73, 10,66 Гц) 6,58–6,72 (2 H, m) 6,31 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 1,96 Гц) 5,84 (1 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,96 Гц) 4,03–

		4,08 (4 H, m) 3,69–3,75 (4 H, m) 2,22 (1,25 H, s) 2,20 (1,75 H, s)
10–13	447,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,26 (1 H, br s) 8,31 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,31–7,40 (1 H, m) 6,78–6,92 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, <i>J</i> =16,63, 2,35 Гц) 5,74 (1 H, dd, <i>J</i> =10,37, 2,35 Гц) 3,79–3,92 (4 H, m) 3,46–3,55 (4 H, m)
11–1–1	567,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35–7,49 (4 H, m) 7,25–7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, <i>J</i> =7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, <i>J</i> =16,79, 10,57 Гц) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, <i>J</i> =16,79, 1,87 Гц) 5,81 (1 H, dd, <i>J</i> =10,57, 1,66 Гц) 3,83–4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, <i>J</i> =6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц) 1,04 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц)
11–1–2	567,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34–7,50 (4 H, m) 7,21–7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, <i>J</i> =7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, <i>J</i> =16,90, 10,68 Гц) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, <i>J</i> =16,79, 1,66 Гц) 5,81 (1 H, dd, <i>J</i> =10,47, 1,55 Гц) 3,83–4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, <i>J</i> =6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,22 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц) 1,03 (3 H, d, <i>J</i> =6,84 Гц). MS (ESI, +ve) масса/заряд: 567,2 [M+H] <sup>+</sup> .
11–2–1	581,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,12–8,21 (m, 1H), 7,30–7,56 (m, 6H), 7,21 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,80–6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,30–6,41 (m, 1H), 5,79–5,94 (m, 1H), 5,02–5,14 (m, 1H), 4,39–4,69 (m, 2H), 4,07–4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21–3,51 (m, 1H), 2,68–2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,54 (br d, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H), 1,23 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H), 1,05 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H)
11–2–2	581,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,15 (s, 1H), 7,42–7,58 (m, 4H), 7,30–7,39 (m, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,81–6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29–6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, <i>J</i> =1,35, 10,68 Гц, 1H), 5,02–5,12 (m, 1H), 4,42–4,69 (m, 2H), 4,05–4,29 (m, 1H), 3,65–3,93 (m, 2H), 3,21–3,47 (m, 1H), 2,64–2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (br d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H), 1,23 (br d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H)

Таблица 14(а)

## Аналитические данные для отдельных примеров

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

17-2	525,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,40–7,46 (m, 1H), 7,19–7,30 (m, 3H), 7,97 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 6,62–6,71 (m, 2H), 3,80–3,93 (m, 4H), 3,62–3,69 (m, 4H), 3,07 (d, <i>J</i> =4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).
18-1	512,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,47–7,55 (m, 2H), 7,25–7,34 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> =2,5 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78–3,85 (m, 4H), 3,54–3,66 (m, 4H).
18-2	560,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,40–7,47 (m, 1H), 7,19–7,29 (m, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84–3,93 (m, 4H), 3,62–3,72 (m, 4H).
18-3	498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,37–7,48 (m, 1H), 7,17–7,28 (m, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07–5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78–3,86 (m, 4H), 3,57–3,66 (m, 4H).
19-1	486,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> =16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,18 (dd, <i>J</i> =16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> =10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,85–3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).
19-2	472,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 6,81–6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> =16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> =10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,81–3,94 (m, 4H), 3,62–3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).
19-3	472,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 6,77–6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> =16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> =10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80–3,94 (m, 4H), 3,58–3,66 (m, 4H).
20	512	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,93 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =12 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26–7,20 (m,

		<sup>3</sup> H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,42 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -123,8 (s, 1F).
21	469	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,81 (dd, <i>J</i> =4,2, 1,3 Гц, 1 H) 7,72–7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,4, 4,3 Гц, 1 H) 6,56–6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, <i>J</i> =16,8, 1,6 Гц, 1 H) 5,78–5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s, 2 H) 3,89 (br. s, 2 H) 3,50–3,60 (m, 4 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ -121,33 (s, 1 F).
22	512,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,14–3,28 (m, 1 H) 3,52–3,87 (m, 3 H) 4,15–5,03 (m, 2 H) 5,15–5,23 (m, 1 H) 5,77–5,83 (m, 1 H) 6,13–6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s, 1 H) 7,06–7,12 (m, 1 H) 7,20–7,30 (m, 3 H) 7,38–7,49 (m, 1 H) 7,76–7,84 (m, 1 H) 8,07–8,13 (m, 1 H) 9,98 (br. s, 1 H) 13,42 (br. s, 1 H).
23	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,92–13,19 (1 H, m), 8,02–8,21 (1 H, m), 7,47–7,60 (2 H, m), 7,02–7,09 (1 H, m), 6,80–6,93 (1 H, m), 6,15–6,25 (1 H, m), 5,71–5,82 (1 H, m), 3,80–3,96 (4 H, m), 3,60–3,72 (4 H, m), 1,55–1,74 (1 H, m), 0,72–0,79 (2 H, m), 0,58–0,71 (2 H, m).
24	482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,72–6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15–6,28 (m, 1H), 5,68–5,81 (m, 1H), 3,87–3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
25	468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> =10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,2 (dd, <i>J</i> =1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> =1,5, 10,8 Гц, 1H), 3,82–3,93 (m, 4H), 3,50–3,66 (m, 4H)
26	468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,42–7,49 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,03–7,08 (m, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,67–6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, <i>J</i> =1,8, 16,6 Гц, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> =1,8, 10,6 Гц, 1H),

		3,87–3,93 (m, 4H), 3,56–3,66 (m, 4H).
27	512,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35–7,43 (2 H, m) 7,10–7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, J=16,63, 8,22 Гц) 6,59–6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, J=16,82, 1,57 Гц) 5,78 (1 H, dd, J=10,56, 1,37 Гц) 4,10–4,38 (4 H, m) 3,80–4,03 (4 H, m) 2,60–2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91–1,08 (6 H, m)
28	517,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19–7,31 (5 H, m) 7,10–7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, J=16,73, 10,66 Гц) 6,62–6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, J=16,82, 1,96 Гц) 5,80 (1 H, dd, J=10,66, 1,86 Гц) 4,94–5,01 (1 H, m) 3,93–4,03 (4 H, m) 3,49–3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, J=7,04 Гц)
29	521,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26–7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, J=8,71 Гц) 6,69–6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, J=16,92, 1,86 Гц) 5,82 (1 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,54–4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m)
30	489,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62–7,69 (2 H, m) 7,45–7,51 (3 H, m) 7,24–7,32 (1 H, m) 6,81–6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, J=8,41 Гц) 6,65 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,38 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 3,86–4,02 (4 H, m) 3,57–3,76 (4 H, m)
31	489,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68–7,73 (2 H, m) 7,53–7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td, J=8,22, 6,65 Гц) 6,88 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,78 (1 H, t, J=8,61 Гц) 6,57 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,28 (1 H, dd, J=16,73, 1,66 Гц) 5,71 (1 H, dd, J=10,56, 1,56 Гц) 3,78–3,89 (4 H, m) 3,51–3,73 (4 H, m)

32	443,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,23 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J=8,31, 6,46 Гц) 6,88 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,37 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, J=10,47, 1,86 Гц) 4,18 (3 H, s) 3,79–4,05 (4 H, m) 3,34–3,54 (4 H, m)
33	443,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, J=8,27, 6,55 Гц) 6,89 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,60 (1 H, dd, J=17,02, 10,56 Гц) 6,30 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,75 (1 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,22 (3 H, s) 3,67–3,98 (4 H, m) 3,25–3,55 (4 H, m)
34	427,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,13 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,28–7,36 (4 H, m) 7,20–7,26 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,37 (1 H, dd, J=16,82, 1,57 Гц) 5,78 (1 H, dd, J=10,56, 1,56 Гц) 4,61 (2 H, s) 3,83–4,01 (4 H, m) 3,48–3,62 (4 H, m).
35	503,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,13 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,12–7,37 (6 H, m) 6,91 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,77 (1 H, t, J=8,61 Гц) 6,64 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,37 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, J=10,56, 1,96 Гц) 4,55 (2 H, s) 3,34–4,01 (8 H, m)
36	503,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26–7,36 (5 H, m) 7,19–7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, J=8,41 Гц) 6,76 (1 H, t, J=8,31 Гц) 6,58 (1 H, dd, J=16,82, 10,76 Гц) 6,28 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,75 (1 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,54 (2 H, s) 3,32–3,93 (8 H, m)
37	523	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19–7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,60 (0,6 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,38 (0,4 H, dd, J=16,63, 1,76 Гц) 6,32 (0,6 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,79 (0,4 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 5,73 (0,6 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74–4,06 (4 H, m) 3,46–3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s)
38	483,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (1 H, s) 7,26–7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, J=8,29 Гц) 6,71 (1 H, t, J=8,91 Гц) 6,51 (1 H, dd, J=16,79, 10,57 Гц) 6,30 (1 H, dd, J=16,79, 1,45 Гц) 5,72 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 4,15 (2 H, br d, J=6,43 Гц) 3,69–3,90 (8 H, m) 1,14–1,27 (4 H, m) 0,73–0,88 (1 H, m)

Таблица 14(b)

## Аналитические данные для отдельных примеров

Прим. №	LRMS: (ESI, +ve ион) масса/заряд	ЯМР
39-1	576,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 9,96–10,13 (m, 1 H), 8,39 (br s, 1H), 7,17–7,26 (m, 3 H), 7,09 (br d, <i>J</i> =5,9 Гц, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,60–6,71 (m, 2 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =17,2 Гц, 1 H), 5,74–5,78 (m, 1 H), 4,77–4,99 (m, 1 H), 4,26 (br s, 3 H), 3,58–3,86 (m, 1 H), 3,57 (s, 1 H), 3,13 (br d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1 H), 1,85 (br s, 3 H), 1,34 (br d, <i>J</i> =6,4 Гц, 3 H), 1,05 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 0,92 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ) δ ppm –104,54 (br d, <i>J</i> =10,4 Гц, 1F).
39-2	576,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 8,42 (br s, 1 H), 7,19–7,26 (m, 3 H), 7,10 (br d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1 H), 6,80–6,91 (m, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 H), 6,65 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1 H), 6,21 (br d, <i>J</i> =15,8 Гц, 1 H), 5,74–5,79 (m, 1 H), 4,94 (br s, 1 H), 4,27 (br s, 2 H), 4,03 (br d, <i>J</i> =12,4 Гц, 1 H), 3,61–3,86 (m, 2 H), 2,94–3,20 (m, 1 H), 1,85 (br s, 3 H), 1,32 (br d, <i>J</i> =6,2 Гц, 3 H), 1,02–1,08 (m, 4 H), 0,92 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i> ) δ ppm –104,83 – –103,96 (m, 1F).
40-1	560,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,45 (br d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> =5,0 Гц, 1 H), 7,47–7,55 (m, 1 H), 7,17–7,34 (m, 4 H), 6,81–6,92 (m, 1 H), 6,16–6,26 (m, 1 H), 5,73–5,80 (m, 1 H), 4,95 (br s, 1 H), 3,99–4,45 (m, 3 H), 3,71–3,85 (m, 1 H), 3,60–3,69 (m, 0,5 H), 3,41–3,53 (m, 0,5 H), 3,06–3,27 (m, 1 H), 2,65–2,75 (m, 1 H), 1,94 (s, 3 H), 1,34 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 0,94 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H).

40-2	560,9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8,46 (br d, $J=4,6$ Гц, 1 H), 8,39 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 7,47–7,55 (m, 1 H), 7,17–7,34 (m, 4 H), 6,81–6,92 (m, 1 H), 6,16–6,26 (m, 1 H), 5,73–5,80 (m, 1 H), 4,95 (br s, 1 H), 3,99–4,45 (m, 3 H), 3,71–3,85 (m, 1 H), 3,60–3,69 (m, 0,5 H), 3,41–3,53 (m, 0,5 H), 3,06–3,27 (m, 1 H), 2,65–2,75 (m, 1 H), 1,93 (s, 3 H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 1,07 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,94 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H).
41-1	561,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 10,20 (s, 1 H), 8,39 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 8,24–8,34 (m, 1 H), 7,23–7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,87 (td, $J=16,3, 11,0$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,69 (t, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,2$ Гц, 1 H), 5,74–5,80 (m, 1 H), 4,91 (br s, 1 H), 4,23–4,45 (m, 2 H), 3,97–4,21 (m, 1 H), 3,44–3,79 (m, 2 H), 3,11–3,31 (m, 1 H), 2,67–2,77 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,08 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,94 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
41-2	561,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 10,20 (s, 1 H), 8,39 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 8,24–8,34 (m, 1 H), 7,23–7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,87 (td, $J=16,3, 11,0$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,69 (t, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,2$ Гц, 1 H), 5,74–5,80 (m, 1 H), 4,91–4,99 (br s, 1 H), 4,23–4,45 (m, 2 H), 3,97–4,21 (m, 1 H), 3,44–3,79 (m, 2 H), 3,11–3,31 (m, 1 H), 2,67–2,77 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,08 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,94 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
42-1	559,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 10,25 (br s, 1 H), 8,16–8,34 (m, 2 H), 7,22–7,34 (m, 1 H), 7,10 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,79–6,94 (m, 1 H), 6,58–6,77 (m, 2 H), 6,13–6,27 (m, 1 H), 5,70–5,83 (m, 1 H), 4,86 (br s, 1 H), 4,26–4,48 (m, 2 H), 3,95–4,20 (m, 1 H), 3,45–3,73 (m, 2 H), 3,11–3,27 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,68 (br d, $J=3,9$ Гц, 1 H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,82–0,88 (m, 1 H), 0,71–0,82 (m, 2 H), 0,58–0,66 (m, 1 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm –116,15 (s, 1 F), –127,30 (s, 1 F).

42-2	559,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 8,28–8,35 (m, 1 H), 8,25 (br d, <i>J</i> =4,4 Гц, 1 H), 7,28 (q, <i>J</i> =7,6 Гц, 1 H), 7,11 (br d, <i>J</i> =4,4 Гц, 1 H), 6,80–6,93 (m, 1 H), 6,65–6,78 (m, 2 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =16,8 Гц, 1 H), 5,76 (br d, <i>J</i> =10,6 Гц, 1 H), 4,96 (br d, <i>J</i> =3,1 Гц, 1 H), 4,20–4,46 (m, 2 H), 3,97–4,18 (m, 1 H), 3,39–3,83 (m, 2 H), 3,02–3,29 (m, 1 H), 1,92 (s, 3 H), 1,69 (br s, 1 H), 1,31 (br d, <i>J</i> =6,0 Гц, 3 H), 0,71–0,90 (m, 3 H), 0,62 (br d, <i>J</i> =6,4 Гц, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm –115,37 (s, 1 F), –128,36 (s, 1 F).
43	590,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,46–8,52 (m, 1 H), 7,48–7,55 (m, 1 H), 7,26–7,34 (m, 2 H), 7,17 (td, <i>J</i> =7,4, 1,6 Гц, 1 H), 6,82–6,93 (m, 1 H), 6,22 (br d, <i>J</i> =16,6 Гц, 1 H), 5,75–5,80 (m, 1 H), 5,00 (br s, 1 H), 4,31–4,43 (m, 2 H), 4,02–4,21 (m, 1 H), 3,81 (br d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1 H), 3,45–3,70 (m, 1 H), 3,10–3,30 (m, 1 H), 2,73 (br d, <i>J</i> =6,4 Гц, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 1,09 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 6 H), 0,93 (d, <i>J</i> =6,4 Гц, 6 H).
44-1	574,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,07–10,22 (m, 1 H), 8,39 (br s, 1 H), 8,24 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1 H), 7,25 (q, <i>J</i> =8,1 Гц, 1 H), 7,12 (br s, 1 H), 6,79–6,93 (m, 1 H), 6,62–6,75 (m, 2 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =15,8 Гц, 1 H), 5,71–5,83 (m, 1 H), 4,88 (br s, 1 H), 4,25–4,45 (m, 2 H), 3,98–4,21 (m, 1 H), 3,54 (br d, <i>J</i> =5,8 Гц, 2 H), 3,09–3,32 (m, 1 H), 1,92 (br d, <i>J</i> =15,8 Гц, 3 H), 1,62–1,82 (m, 1 H), 1,37 (br s, 3 H), 0,85 (br s, 1 H), 0,76 (br s, 2 H), 0,65 (br s, 1 H).
44-2	574,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,07–10,21 (m, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =5,0 Гц, 1 H), 7,25 (q, <i>J</i> =7,9 Гц, 1 H), 7,13 (br s, 1 H), 6,86 (dt, <i>J</i> =16,9, 8,3 Гц, 1 H), 6,63–6,75 (m, 2 H), 6,21 (br d, <i>J</i> =16,8 Гц, 1 H), 5,72–5,80 (m, 1 H), 4,99 (br d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1 H), 4,21–4,46 (m, 2 H), 4,01–4,18 (m, 1 H), 3,40–3,59 (m, 2 H), 3,02–3,34 (m, 1 H), 1,92 (br d, <i>J</i> =18,5 Гц, 3 H), 1,62–1,81 (m, 1 H), 1,31 (br s, 3 H), 0,83–0,91 (m, 1 H), 0,77 (br s, 2 H), 0,65 (br s, 1 H).

45-1	559,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8,44 (br s, 1 H), 8,25 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 7,49–7,57 (m, 1 H), 7,30–7,35 (m, 1 H), 7,24–7,30 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,80–6,93 (m, 1 H), 6,15–6,25 (m, 1 H), 5,73–5,80 (m, 1 H), 4,94 (br d, $J=4,6$ Гц, 1 H), 4,28 (br s, 1 H), 3,98–4,19 (m, 1 H), 3,70–3,82 (m, 2 H), 3,41–3,68 (m, 1 H), 3,05–3,29 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,64 (br d, $J=4,1$ Гц, 1 H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 0,86–0,94 (m, 1 H), 0,77–0,84 (m, 1 H), 0,70–0,76 (m, 1 H), 0,67 (br d, $J=8,1$ Гц, 1 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm –113,35 (s, 1 F).
45-2	559,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8,44 (br d, $J=4,6$ Гц, 1 H), 8,25 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 7,48–7,57 (m, 1 H), 7,25–7,35 (m, 3 H), 7,12 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,77–6,94 (m, 1 H), 6,20 (br d, $J=17,2$ Гц, 1 H), 5,71–5,79 (m, 1 H), 4,95 (br s, 1 H), 4,24–4,44 (m, 2 H), 3,98–4,22 (m, 1 H), 3,71–3,87 (m, 1 H), 3,56–3,67 (m, 1 H), 3,20–3,30 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H), 1,68 (br s, 1 H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,86–0,93 (m, 1 H), 0,73–0,84 (m, 2 H), 0,61–0,72 (m, 1 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm –113,48 (s, 1 F).
46-1	547,2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8,42–8,47 (m, 1 H), 8,39 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 7,48–7,55 (m, 1 H), 7,21–7,33 (m, 4 H), 6,80–6,91 (m, 1 H), 6,21 (br d, $J=17,0$ Гц, 1 H), 5,74–5,79 (m, 1 H), 4,93 (br s, 1 H), 3,98–4,44 (m, 3 H), 3,53–3,88 (m, 3 H), 2,33–2,45 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 1,03–1,07 (m, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm –113,84 (s, 1 F).
46-2	547,0	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8,48 (br s, 1 H), 8,39 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 7,47–7,56 (m, 1 H), 7,21–7,33 (m, 4 H), 6,80 6,92 (m, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,4$ Гц, 1 H), 5,77 (br d, $J=11,4$ Гц, 1 H), 4,97 (br s, 1 H), 4,00–4,48 (m, 3 H), 3,77 (td, $J=12,2, 6,1$ Гц, 2 H), 3,04–3,33 (m, 1 H), 2,35–2,47 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,33 (br d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 1,00–1,08 (m, 3 H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm –113,86 (s, 1 F).

47	562,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,01 (s, 1 H), 8,48 (br d, <i>J</i> =5,0 Гц, 1 H), 7,50–7,57 (m, 1 H), 7,27–7,35 (m, 3 H), 7,20–7,27 (m, 1 H), 6,79–6,93 (m, 1 H), 6,17–6,26 (m, 1 H), 5,65–5,80 (m, 1 H), 4,92–5,02 (m, 1 H), 4,23–4,44 (m, 2 H), 3,99–4,20 (m, 1 H), 3,72–3,88 (m, 1 H), 3,40–3,71 (m, 1 H), 2,35–2,48 (m, 4 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 1,06 (t, <i>J</i> =7,5 Гц, 6 H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm –114,01 (s, 1 F).
48	569,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,10 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,37 (br s, 1 H), 7,22–7,32 (m, 1 H), 6,80–6,93 (m, 1 H), 6,66–6,77 (m, 2 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =16,6 Гц, 1 H), 5,71–5,81 (m, 1 H), 4,83–5,04 (m, 1 H), 3,98–4,45 (m, 3 H), 3,56–3,87 (m, 2 H), 3,07 (br dd, <i>J</i> =4,1, 2,9 Гц, 1 H), 2,59–2,70 (m, 1 H), 1,33 (br d, <i>J</i> =5,8 Гц, 3 H), 1,07–1,14 (m, 3 H), 1,01 (br d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm –115,41 (br s, 1 F).
49–1	576,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,05 (s, 1 H), 8,40 (br s, 1 H), 7,54 (br d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1 H), 7,17–7,33 (m, 3 H), 6,78–7,01 (m, 2 H), 6,61–6,75 (m, 2 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =15,6 Гц, 1 H), 5,76 (br d, <i>J</i> =10,8 Гц, 1 H), 4,86 (br s, 1 H), 4,26–4,52 (m, 1 H), 3,96–4,25 (m, 2 H), 3,36–3,74 (m, 2 H), 2,93–3,13 (m, 1 H), 1,28 (br s, 3 H), 1,11 (br s, 9 H).
49–2	576,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,07 (br s, 1 H), 8,37 (br s, 1 H), 7,54 (br d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1 H), 7,25–7,33 (m, 1 H), 7,17–7,25 (m, 2 H), 6,96 (br d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1 H), 6,77–6,90 (m, 1 H), 6,71 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1 H), 6,65 (br t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1 H), 6,20 (br d, <i>J</i> =16,6 Гц, 1 H), 5,72–5,80 (m, 1 H), 4,85 (br s, 1 H), 4,18–4,43 (m, 2 H), 3,96–4,17 (m, 1 H), 3,70 (br s, 1 H), 3,41–3,64 (m, 1 H), 3,22 (br s, 1 H), 1,33 (br d, <i>J</i> =6,2 Гц, 3 H), 1,08–1,14 (m, 9 H).
50–1	546,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,51–7,61 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,0 Гц, 1 H), 7,33–7,39 (m, 2 H), 7,28–7,33 (m, 2 H), 7,24 (td, <i>J</i> =7,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,0 Гц, 1 H), 6,90 (br dd, <i>J</i> =16,3, 10,5 Гц, 1 H), 6,21 (br d, <i>J</i> =16,6 Гц, 1 H), 5,76 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,4 Гц, 1 H), 5,13–5,59

		(m, 1 H), 4,64–4,94 (m, 1 H), 3,99–4,41 (m, 3 H), 3,47–3,90 (m, 2 H), 2,75 (quin, $J=6,8$ Гц, 1 H), 1,25 (br s, 3 H), 1,11 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 0,99 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
50–2	546,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7,50–7,61 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=7,7$ , 0,8 Гц, 1 H), 7,33–7,39 (m, 2 H), 7,28–7,33 (m, 2 H), 7,24 (td, $J=7,5$ , 1,3 Гц, 1 H), 7,13 (dd, $J=7,9$ , 0,8 Гц, 1 H), 6,89 (br dd, $J=16,3$ , 10,7 Гц, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=9,9$ , 1,2 Гц, 1 H), 5,13–5,59 (m, 1 H), 4,69–4,92 (m, 1 H), 3,97–4,39 (m, 3 H), 3,61–3,75 (m, 1 H), 3,44–3,60 (m, 1 H), 2,64–2,73 (m, 1 H), 1,25 (br s, 3 H), 1,09 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,00 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
51–1	526,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7,48–7,59 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J=8,3$ , 1,0 Гц, 1 H), 7,32–7,39 (m, 2 H), 7,25–7,32 (m, 2 H), 7,22 (dd, $J=7,5$ , 1,7 Гц, 1 H), 7,12 (dd, $J=7,7$ , 1,0 Гц, 1 H), 6,82–6,94 (m, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,0$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,4$ , 2,1 Гц, 1 H), 4,70–5,56 (m, 1 H), 3,95–4,41 (m, 3 H), 3,45–3,79 (m, 3 H), 2,55–2,65 (m, 1 H), 2,43 (d, $J=1,0$ Гц, 3 H), 1,25 (br s, 3 H), 1,08 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 0,98 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
51–2	526,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7,49–7,60 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=7,7$ , 1,7 Гц, 1 H), 7,30–7,38 (m, 2 H), 7,26–7,30 (m, 2 H), 7,23 (td, $J=7,5$ , 1,3 Гц, 1 H), 7,10 (dd, $J=7,8$ , 0,9 Гц, 1 H), 6,70–6,97 (m, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$ , 2,2 Гц, 1 H), 4,73–5,50 (m, 1 H), 3,89–4,79 (m, 3 H), 3,31–3,73 (m, 3 H), 2,63–2,73 (m, 1 H), 2,43 (d, $J=1,0$ Гц, 3 H), 1,25 (br s, 3 H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 0,97 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H).
52–1	541,8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 9,94 (br s, 1 H), 8,12 (br s, 1 H), 7,38 (dd, $J=7,5$ , 1,7 Гц, 1 H), 7,31 (td, $J=7,7$ , 1,5 Гц, 1 H), 7,15–7,24 (m, 2 H), 7,06 (dd, $J=6,0$ , 1,0 Гц, 1 H), 6,78–6,95 (m, 1 H), 6,70 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 6,64 (t, $J=8,8$ Гц, 1 H), 6,21 (dd, $J=16,7$ , 5,3 Гц, 1 H), 5,77 (dd, $J=10,4$ , 2,3 Гц, 1 H), 4,80 (br s, 1 H), 4,11–4,48 (m, 4 H), 3,45–3,67 (m, 2 H), 3,07–3,25 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 1,05 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,95 (d, $J=6,8$

		Гц, 3 H).
52-2	541,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,94 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,0 Гц, 1 H), 7,32 (td, <i>J</i> =6,6, 1,7 Гц, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 7,06 (dd, <i>J</i> =6,8, 1,2 Гц, 1 H), 6,81-6,93 (m, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1 H), 6,63 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 1 H), 6,20 (br dd, <i>J</i> =15,8, 5,4 Гц, 1 H), 5,77 (dd, <i>J</i> =10,2, 2,5 Гц, 1 H), 4,87-4,98 (m, 1 H), 3,98-4,47 (m, 3 H), 3,57-3,80 (m, 3H), 2,97-3,11 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,30 (br d, <i>J</i> =6,4 Гц, 3 H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3 H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H).
53-1	550,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,45 (br s, 1 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,22-7,41 (m, 4 H), 6,78-6,93 (m, 1 H), 6,21 (br d, <i>J</i> =16,2 Гц, 1 H), 5,72-5,81 (m, 1 H), 4,98 (br s, 1 H), 4,22-4,46 (m, 2 H), 3,99-4,21 (m, 2 H), 3,37-3,90 (m, 2 H), 2,99-3,28 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,33 (br d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 1,21 (br dd, <i>J</i> =33,2, 6,4 Гц, 6 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -113,97 (s, 1 F).
53-2	550,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,43 (br s, 1 H), 7,55 (q, <i>J</i> =6,2 Гц, 1 H), 7,24-7,40 (m, 4 H), 6,79-6,93 (m, 1 H), 6,21 (br d, <i>J</i> =16,2 Гц, 1 H), 5,77 (br d, <i>J</i> =11,8 Гц, 1 H), 4,95 (br s, 1 H), 4,23-4,47 (m, 2 H), 3,98-4,21 (m, 2 H), 3,39-3,89 (m, 2 H), 3,04-3,28 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,35 (br d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3 H), 1,21 (br dd, <i>J</i> =35,5, 6,4 Гц, 6 H). <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -113,94 (s, 1 F).

Данные биологических анализов.

Для соединений в табл. 15 использовали следующие условия анализа.

Анализ обмена связанных нуклеотидов. Очищенный GDP-связанный белок KRAS (аминокислоты 1-169), содержащий аминокислотные замены как G12C, так и C118A, а также N-концевую метку His, предварительно инкубировали с соединением с подбором дозозависимого эффекта в течение 2 часов в аналитическом буфере (25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub> и 0,01% Triton X-100). После предварительного инкубирования с соединением очищенный белок SOS (аминокислоты 564-1049) и GTP (Roche 10106399001) добавляли в аналитические лунки и инкубировали в течение дополнительно часа. Для определения степени ингибирования SOS-опосредованного нуклеотидного обмена в аналитические лунки добавляли очищенный GST-меченный cRAF (аминокислоты 1-149), акцепторные гранулы с никелевым хелатом AlphaLISA (PerkinElmer AL108R) и донорные гранулы с глутатионом AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) и инкубировали в течение 10 мин. Затем аналитические планшеты считывали на считывающем устройстве PerkinElmer EnVision Multilabel Reader с применением технологии AlphaScreen® и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC<sub>50</sub>.

Анализ в отношении фосфо-ERK1/2 с использованием MSD.

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

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

Таблица 15

## Биохимическая и клеточная активность соединений

№ прим.	$IC_{50}$ (мкМ) для связанного обмена	$IC_{50}$ для p-ERK (MIA PaCa-2, мкМ)	$IC_{50}$ для p-ERK (A549, мкМ)
1-1	0,355	2,55	>33,3
1-2	2,38	6,08	>100
1-3	0,610	3,84	>100
1-4	>10	>100	>100
1-5	6,66	–	–
1-6	2,88	36,2	>100
1-7	0,209	1,86	>100
1-8	0,894	6,07	>100
1-9	5,92	–	–
1-10	0,381	1,09	11,1
1-11	0,695	8,2	>100
1-12	11,8	–	–
1-13	>10	–	–
1-14	1,78	5,03	>100
1-15	0,562	4,7	>100
1-16	0,492	4,83	>100
1-17	63,5	–	–
1-18	0,370	0,559	>33,3
1-19	0,297	1,33	>100
1-19-1	0,115	0,368	>100
1-19-2	5,10	>100	>100
1-20	0,683	4,99	>100
1-21	1,30	4,89	>100
1-22	>250	–	–
1-23	>250	–	–
1-28	2,20	–	>100
2-1	0,341	1,89	3,7
2-2	12,7	–	–
2-3	4,05	6,53	>100
2-4	>250	–	–
2-5	0,684	5,46	3,7
2-5-1	0,308	1,14	>100
2-5-2	1,35	7,48	3,7
2-6	1,59	2,97	3,7
2-6-1	13,0	–	–
2-6-2	1,25	1,29	3,7
2-7	1,08	3,87	>33,3
2-8	0,361	0,258	>100
2-9	0,301	0,747	>100

## 044387

2-10	1,73	3,07	>100
3-1	0,266	3,23	>100
3-1-1	3,00	>100	>100
3-1-2	0,302	2,35	>100
3-2	>250	-	-
3-3	11,3	-	-
3-4	>250	-	-
3-5	0,693	5,26	3,7
3-6	1,05	11,8	>100
3-7	6,98	-	-
3-8	1,07	7,05	>100
3-9	3,37	9,25	>33,3
3-10	4,74	66,4	11,1
3-11	0,457	3,06	11,1
3-12	2,56	7,66	>100
3-13	6,49	-	-
3-14	5,64	-	-
3-15	4,03	20,1	>100
3-16	2,60	21,3	>100
3-17	5,48	-	-
3-18	2,60	>100	>100
3-19	0,954	2,03	>33,3
3-20	2,99	9,65	>100
3-21	32,0	-	-
3-22	0,249	1,12	>33,3
3-23	4,65	13,6	>100
3-24	9,07	23,7	>100
3-25	>250	-	-
4-1	0,529	2,34	>100
4-2	>250	-	-
4-3	>250	-	-
4-4	>250	-	-

## 044387

4-5	>250	-	-
4-6	0,630	10,3	>100
4-7	125	-	-
4-8	177	-	-
4-9	>250	-	-
5-1	0,875	2,86	>100
5-2	14,2	-	-
5-3	14,2	-	-
5-4	0,610	3,25	>100
5-5	0,341	2,53	>100
5-6	0,883	5,9	>100
5-7	0,815	3,79	>100
5-8	0,433	1,2	>33,3
5-9	0,139	0,822	>100
6-1	0,537	1,3	3,7
6-2	5,31	-	-
7-1	0,299	0,43	>100
7-2	0,180	0,222	>100
7-3	1,73	5,83	>100
8-1	0,542	0,211	62,3
8-1-1	0,172	0,046	69,8
8-1-2	0,322	0,811	>100
8-2	0,152	0,050	>100
8-3	0,283	0,061	>100
8-3-1	0,282	0,408	>100
8-3-2	0,340	0,028	>100
8-4	0,095	0,017	>33,3
8-5	0,400	2,41	>100
8-6	0,100	0,012	69,9
8-6-2	0,185	0,128	>100
8-6-1	0,066	0,01	>33,3
9-1	0,155	0,052	57,4

## 044387

9-2	0,289	1,11	74,4
9-3	0,113	0,035	66,1
9-4	0,198	0,023	13
9-5	1,33	3,92	>100
9-6	0,237	3,51	>100
9-7-2	-	0,232	62,0
9-7-1	-	0,023	14,9
9-9	0,147	0,136	65,6
9-10	0,101	0,117	66,5
9-11	0,093	0,147	64
9-12	1,32	1,29	>100
9-13	0,306	0,078	12,8
9-14	0,129	0,344	>100
10-1	24,5	-	-
10-2	1,93	36,1	>100
10-3	1,10	9,33	>100
10-4	0,235	3,47	>100
10-5	0,297	3,41	>100
10-6	1,20	6,07	>100
10-7	0,533	9,2	>100
10-8	1,34	12,9	>100
10-9	1,68	33,6	>100
10-10	0,359	6,85	>100
10-11	0,516	14,7	>100
10-12	0,912	22,6	>100
10-13	15,1	-	-
11-1-1	0,231	0,247	42,9
11-1-2	0,151	0,016	21,7
11-2-1	0,219	0,054	10
11-2-2	0,256	0,006	26,4
12	3,34	25,9	>100
13	5,20	>100	>100

14	2,69	–	–
15	2,56	–	–
16	2,93	8,62	33,3
17-1	20,6	–	–
17-2	1,02	2,6	49,1
18-1	23,0	–	–
18-2	0,760	>100	>100
18-3	24,6	–	–
19-1	15,2	–	–
19-2	1,62	4,69	3,7
19-3	115	–	–
20	78,8	–	–
21	9,41	–	–
22	0,927	56,1	>100
23	3,29	3,21	>33,3
24	6,20	–	–
25	0,251	0,786	>100
26	3,90	30,3	>100
27	1,28	12,8	>33,3
28	8,17	–	–
29	3,76	>100	>100
30	7,51	58	>100
31	123	–	–
32	28,6	–	–
33	103	–	–
34	34,2	–	–
35	8,01	79,7	>100
36	39,8	–	–
37	9,07	14,7	>100
38	0,484	1,39	>33,3

Для соединений в табл. 16 использовали следующие условия анализа. Анализ обмена связанных нуклеотидов. Очищенный GDP-связанный белок KRAS (аминокислоты 1-169), содержащий аминокислотные замены как G12C, так и C118A, а также N-концевую метку His, предварительно инкубировали с соединением с подбором дозозависимого эффекта в течение 5 мин в аналитическом буфере (25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub> и 0,01% Triton X-100). После предварительного инкубирования с соединением очищенный белок SOS (аминокислоты 564-1049) и GTP (Roche 10106399001) добавляли в аналитические лунки и инкубировали в течение дополнительных 30 мин. Для определения степени ингибирования SOS-опосредованного нуклеотидного обмена в аналитические лунки добавляли очищенный GST-меченный cRAF (аминокислоты 1-149), акцепторные гранулы с никелевым хелатом AlphaLISA (PerkinElmer AL108R) и донорные гранулы с глутатионом AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) и инкубировали в течение 5 минут. Затем аналитические планшеты считывали на считывающем устройстве PerkinElmer EnVision Multilabel Reader с применением технологии AlphaScreen® и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC<sub>50</sub>.

Анализ в отношении фосфо-ERK1/2 с использованием MSD. Клетки MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) и A549 (ATCC® CCL-185™) культивировали в среде RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093), содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (ThermoFisher Scientific 16000044) и 1× пенициллин-стрептомицин-глутамин (ThermoFisher Scientific 10378016). За шестнадцать часов до обработки соединением клетки MIA PaCa-2 или A549 высевали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток при плотности 25000 клеток/лунка и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Соединение при подборе дозозависимого эффекта разбавляли в среде для роста, добавляли в соответствующие лунки планшета для культивирования клеток, а затем инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч. После обработки соединением клетки стимулировали с помощью 10 нг/мл EGF (Roche 11376454001) в течение 10 мин, промывали с помощью охлажденного льдом забуференного фосфатом солевого раствора Дульбекко, не содержащего Ca<sup>2+</sup> или Mg<sup>2+</sup> (ThermoFisher Scientific 14190144), и затем лизировали в RIPA-буфере (50 мМ Tris-HCl pH 7,5, 1% Igepal, 0,5% додецилсульфат натрия, 150 мМ NaCl и 0,5% дезоксихолат натрия), со-

держащем ингибиторы протеаз (Roche 4693132001) и ингибиторы фосфатаз (Roche 4906837001). Фосфорилирование ERK1/2 в обработанных соединением лизатах анализировали с применением наборов Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysate (Meso Scale Discovery K151DWD) в соответствии с протоколом изготовителя. Аналитические планшеты считывали на Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений  $IC_{50}$ .

Таблица 16

## Биохимическая и клеточная активность соединений

№ прим.	$IC_{50}$ (мкМ) для связанного обмена	$IC_{50}$ для p-ERK (MIA PaCa-2, мкМ)	$IC_{50}$ для p-ERK (A549, мкМ)
39	0,063	0,029	>100
39-1	0,025	0,028	-
39-2	0,222	0,195	-
40	0,063	0,029	-
40-1	0,057	0,022	-
40-2	0,597	0,321	-
41	0,136	0,085	-
41-1	0,093	0,072	-
41-2	1,39	1,66	-
42	0,335	0,362	-
42-1	0,150	0,103	-
42-2	1,56	-	-
43	0,038	0,034	-
44	0,103	0,065	-
44-1	0,033	0,025	-
44-2	0,208	0,138	-
45	0,319	0,062	-
45-1	0,089	0,049	-
45-2	0,727	0,435	-
46	0,493	0,169	-
46-1	0,170	0,126	-
46-2	0,971	0,552	-
47	0,409	0,152	-
48	0,081	0,063	>10
49	0,177	0,154	-
49-1	2,58	-	-
49-2	0,117	0,051	-
50	0,276	0,188	-
50-1	0,117	0,097	-
50-2	3,69	-	-
51	0,538	0,440	-
51-1	11,2	-	-
51-2	0,221	0,089	-
52	0,338	0,215	-
52-1	5,99	-	-
52-2	0,146	0,177	-
53	0,125	0,071	-
53-1	0,098	0,093	-
53-2	0,320	0,229	-

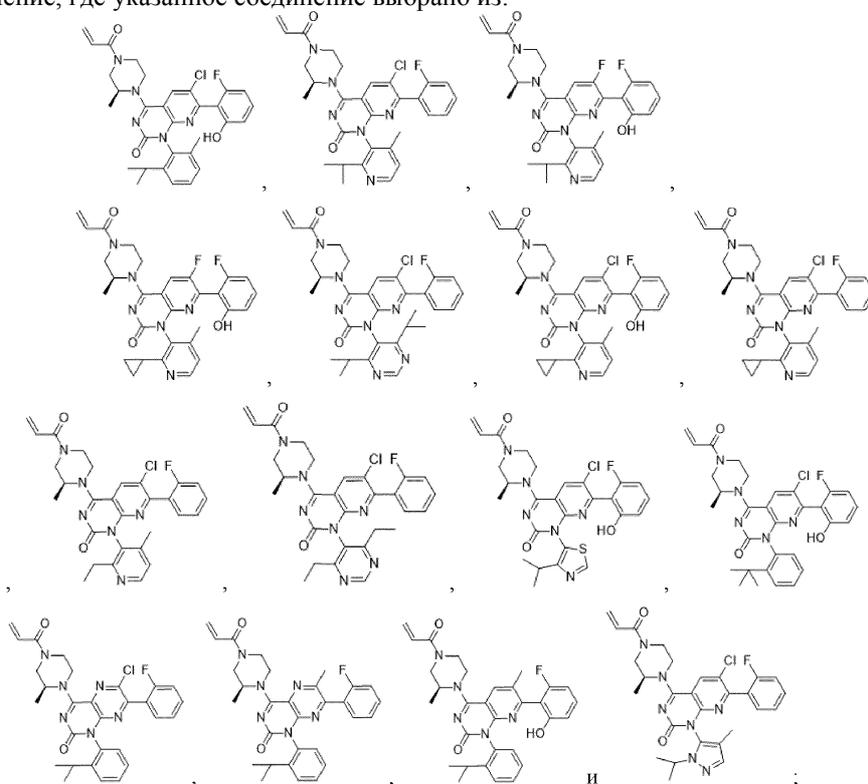
(-) = не исследовано.

Настоящее изобретение описано с использованием предпочтительных вариантов осуществления. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Понятно, что, учитывая описание вариантов осуществления настоящего изобретения, приведен-

ных в данном документе, специалист в данной области может выполнить различные модификации. Такие модификации охватываются формулой изобретения, приведенной ниже.

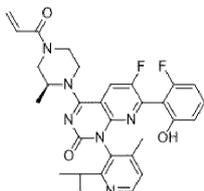
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где указанное соединение выбрано из:

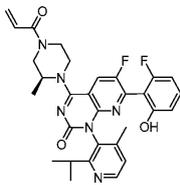


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтически приемлемая соль соединения, где указанное соединение представляет собой



3. Соединение, где указанное соединение представляет собой



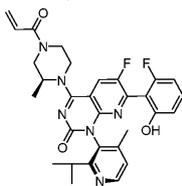
4. Фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 1 соединения по п.2, соответствующего изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10,3 МПа (103 бар).

5. Фармацевтически приемлемая соль атропоизомера 2 соединения по п.2, соответствующего изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10,3 МПа (103 бар).

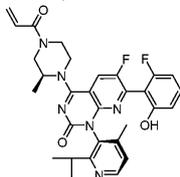
6. Атропоизомер 1 соединения по п.3, соответствующий изомеру с 1-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10,3 МПа (103 бар).

7. Атропоизомер 2 соединения по п.3, соответствующий изомеру с 2-м элюированием, который можно получить путем разделения атропоизомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением Chiralpak IC, 30×250 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 г/мин, 10,3 МПа (103 бар).

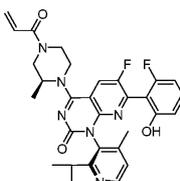
8. Фармацевтически приемлемая соль по п.2, где соединение представляет собой



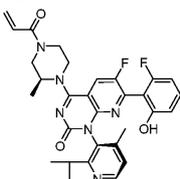
9. Фармацевтически приемлемая соль по п.2, где соединение представляет собой



10. Соединение по п.3, где соединение представляет собой



11. Соединение по п.3, где соединение представляет собой



12. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому одному из пп.1-11 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. In vitro способ ингибирования KRAS G12C в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп.1-11 или композицией по п.12.

14. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или композиции по п.12.

15. Способ по п.14, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак аппендикса, рак эндометрия, рак желудка, рак тонкой кишки, рак полости носа, рак желчных протоков или рак кожи.

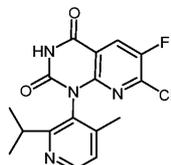
16. Способ по п.14, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

17. Способ по п.14, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

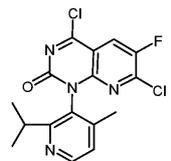
18. Способ по п.14, где рак представляет собой колоректальный рак.

19. Способ по любому из пп.14-18, где рак опосредован G12C-мутацией KRAS.

20. Соединение, где указанное соединение представляет собой

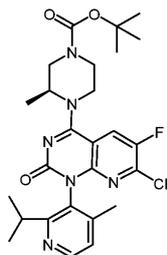


21. Соединение, где указанное соединение представляет собой

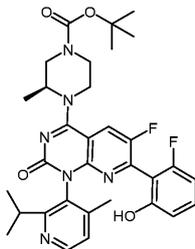


22. Соединение, где указанное соединение представляет собой

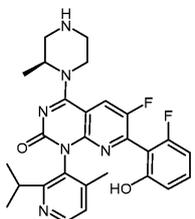
044387



23. Соединение, где указанное соединение представляет собой



24. Соединение, где указанное соединение представляет собой



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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

---