

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293263 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.12(22) Дата подачи заявки
2021.05.10

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР SOS1, СОДЕРЖАЩИЙ ФОСФОР

(31) 202010387620.0; 202110450032.1

(32) 2020.05.09; 2021.04.25

(33) CN

(86) PCT/CN2021/092672

(87) WO 2021/228028 2021.11.18

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

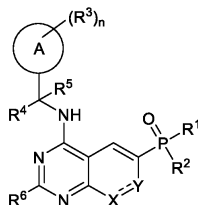
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Лю Баоминь, Чэнь
Чжэнбан, Ху Цзиньфа, Чэнь Юйчэнь,
Сунь Кэвэнь, Ван Цзинань, Чжу
Лицзюань (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к области фармацевтической химии, относится к ингибитору SOS1, содержащему фосфор, т.е. к соединению формулы (I) и способу его получения, и к фармацевтической композиции, содержащей это соединение, и относится к ее применению в получении лекарственного средства для лечения заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.



A1

202293263

202293263

A1

ИНГИБИТОР SOS1, СОДЕРЖАЩИЙ ФОСФОР

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по китайской заявке на патент № CN202010387620,0, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 9 мая, 2020 г., и заявке на патент Китая № CN202110450032,1, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 25 апреля 2021 г., которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к ингибитору SOS1, содержащему фосфор, способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей ингибитор, и ее применению для лечения заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

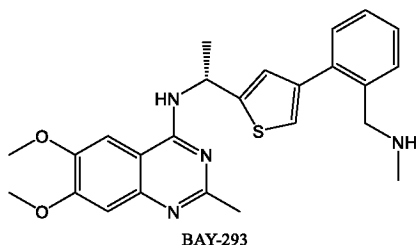
RAS является наиболее часто мутирующим онкогеном при онкологическом заболевании человека, в то время как KRAS является наиболее часто встречающимся подтипом в семействе RAS, при этом мутации гена KRAS составляют 86% от общего числа мутаций гена RAS.

Связывание факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), таких как SOS1 (Son of Sevenless 1), способствует высвобождению GDP из белков семейства RAS, обеспечивая связывание GTP (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338–43). В состоянии, связанном с GTP, белки семейства RAS активны и взаимодействуют с эффекторными белками, включая C-RAF и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), для стимуляции пути RAF/митоген или киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (MEK/ERK), PI3K/AKT/мишень рапамицина (mTOR) у млекопитающих и пути RalGDS (стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов Ral) (McCormick et al., J.Mol.Med.(Berl)., 2016, 94(3):253–8; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell., 2005, 7(3):205–6). Эти пути влияют на различные клеточные процессы, такие как пролиферация, выживание, метаболизм, подвижность, ангиогенез, иммунитет и рост (Young et al., Adv.Cancer Res., 2009, 102:1–17; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell., 2005, 7(3):205–6).

Селективное ингибирование связывания каталитического сайта SOS1 с белками семейства RAS может предотвратить SOS1-опосредованную активацию белков семейства RAS в форме, связанной с GTP. Таким образом, соединения-ингибиторы SOS1 могут ингибировать передачу сигналов в клетках ниже белков семейства RAS (например, фосфорилирование ERK). Желаемое соединение-ингибитор SOS1 должно обладать

высокой активностью в отношении селективного ингибирования связывания SOS1:белки семейства RAS и фосфорилирования ERK в клетках.

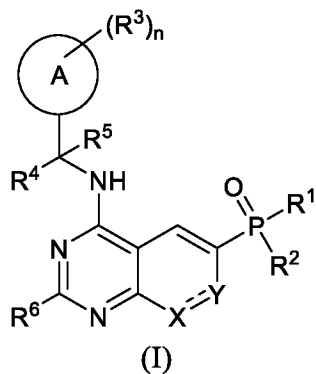
Недавно исследователи из Bayer сообщили об открытии селективного ингибитора SOS1, содержащего хиназолиновое родительское ядро (Proc Natl Acad Sci. 2019; 116(7):2551–2560), представляющего собой соединение BAY-293, которое может блокировать активацию RAS, препятствуя взаимодействию RAS-SOS1.



В данном документе предложено новое соединение-ингибитор SOS1, которое может ингибировать фосфорилирование ERK в клетках, препятствуя взаимодействию RAS-SOS1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в настоящей заявке предложено соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a, C(O), N и NR^b;

« » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X и Y;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогена, циано, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, где C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси;

R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила,

$\text{NH}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-6}$ алкила- и $\text{N}(\text{R}^c)(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{-C}_{1-6}$ алкила-, или R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероциклический, где C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероциклический необязательно замещен одним или более R^c ;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, O= , HN= , C_{1-6} алкил- N= , C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, C_{1-6} алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{-}$, 3-6-членного циклоалкила- $\text{S}(\text{O})_2\text{-}$, C_{1-6} алкил $\text{OC}(\text{O})\text{-}$, C_{1-6} алкил- O-C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил- O-C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, амино- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, моно(C_{1-6} алкил)амино- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, ди(C_{1-6} алкил)амино- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, амино- C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, моно(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, амино- $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила-, моно(C_{1-6} алкил)амино- $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила-, ди(C_{1-6} алкил)амино- $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкила- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, 3-6-членного циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 3-6-членного гетероциклоалкила-, 3-6-членного гетероциклоалкила- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила- и C_{1-6} алкила-, замещенного одним или более гидроксильными или цианогруппами, где R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом и O= ;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного кольца и 8-12-членного конденсированного гетероциклического кольца;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, галогена, C_{1-8} алкила-, 3-6-членного циклоалкила- и фенила, где C_{1-8} алкил-, 3-6-членный циклоалкил- или фенил необязательно замещен одним или более R^d ;

R^d выбран из группы, состоящей из гидроксильной, галогенной и C_{1-6} алкил- NH-C_{1-6} алкила-;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогенной и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации X выбран из группы, состоящей из CR^a и NR^b , и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $\text{C}(\text{O})$, N и NR^b . В некоторых вариантах реализации X выбран из группы, состоящей из CR^a и NR^b , и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $\text{C}(\text{O})$ и N.

В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a , и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $\text{C}(\text{O})$, N и NR^b . В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a , и

Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $C(O)$ и N . В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a и Y выбран из N .

В некоторых вариантах реализации X выбран из NR^b и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $C(O)$, N и NR^b . В некоторых вариантах реализации X выбран из NR^b и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , $C(O)$ и N . В некоторых вариантах реализации X выбран из NR^b и Y выбран из $C(O)$.

В некоторых вариантах реализации X и Y оба выбраны из CR^a . В некоторых вариантах реализации X выбран из CH и Y выбран из CR^a .

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и C_{1-4} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и C_{1-3} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано и C_{1-6} алкокси, где C_{1-6} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия, или одним, или более атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена, циано и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия, или 1, или 2 атомами фтора.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, фтора, циано, метокси, монофторметокси и дифторметокси, где метокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода,

гидроксигруппы, фтора, циано, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CD}_3\text{O}-$, $\text{CH}_2\text{FO}-$ и $\text{CHF}_2\text{O}-$.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CD}_3\text{O}-$ и $\text{CHF}_2\text{O}-$.

В некоторых вариантах реализации R^b выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из метила.

В некоторых вариантах реализации X выбран из группы, состоящей из CH, CF, C(CN) и N(CH₃), и Y выбран из группы, состоящей из N, CH, C(O), C(OH), C(OCH₃), C(OCHF₂), C(OCH₂F), CF и C(OCD₃). В некоторых вариантах реализации X выбран из CH и Y выбран из группы, состоящей из C(OH), C(OCH₃), C(OCHF₂), C(OCH₂F), CF и C(OCD₃). В некоторых вариантах реализации X выбран из CH и Y выбран из N. В некоторых вариантах реализации X выбран из N(CH₃) и Y выбран из C(O). В некоторых вариантах реализации X выбран из группы, состоящей из CF и C(CN), и Y выбран из группы, состоящей из CH и N.

В некоторых вариантах реализации «=====» представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах реализации «=====» представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $\text{NH}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-6}$ алкила- и $\text{N}(\text{R}^c)(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{-C}_{1-6}$ алкила-, или R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероцикл, где 5-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c .

В некоторых вариантах реализации каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, или R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероцикл, где 5-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $\text{NH}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-3}$ алкила- и $\text{N}(\text{R}^c)(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})\text{-C}_{1-3}$ алкила-.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 каждый независимо выбран из

группы, состоящей из метила и этила.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из метила.

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-10-членного гетероцикла необязательно содержат один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-10-членного гетероцикла необязательно содержат один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c , и, если кольцевые атомы содержат атом N, N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-8-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-8-членного гетероцикла необязательно содержат один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов N и O, и, если кольцевые атомы содержат атом N, N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-8-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 5-8-членного гетероциклоалкила содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероциклоалкил, 9-членный или 10-членный спирогетероциклоалкил, и 9-членный или 10-членный конденсированный гетероциклоалкил, где 5-членный или 6-членный гетероциклоалкил, 9-членный или 10-членный спирогетероциклоалкил, или 9-членный или 10-членный конденсированный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероцикл, где 5-членный или 6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-членного или 6-членного гетероцикла необязательно содержат один или более

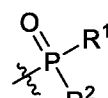
гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов N, O и S, и если кольцевые атомы содержат атом N, то N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-членного или 6-членного гетероцикла необязательно содержат один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов N и O, и если кольцевые атомы содержат атом N, то N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 6-членного гетероцикла содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 6-членного гетероцикла содержат только один атом N, и N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 6-членного гетероцикла содержат только один атом O.

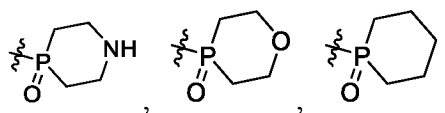
В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероцикл, и кольцевые атомы 5-членного или 6-членного гетероцикла состоят из атомов углерода и фосфора.

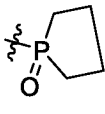
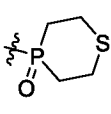
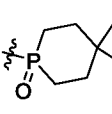
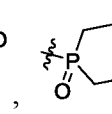
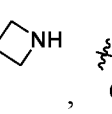
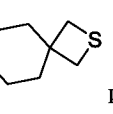
В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклоалкила содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклоалкила содержат только один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклоалкила содержат только один атом O. В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-членный или 6-членный гетероциклоалкил, и кольцевые атомы 5-членного или 6-членного гетероциклоалкила состоят из атомов углерода и фосфора.

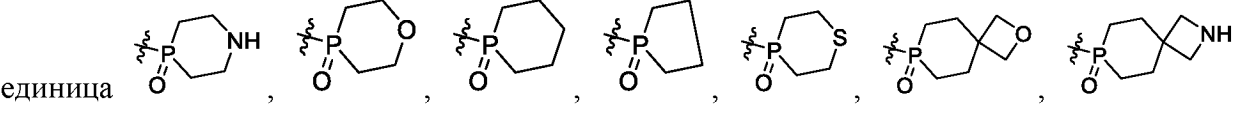


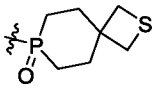
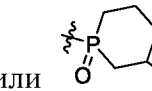
В некоторых вариантах реализации структурная единица может быть

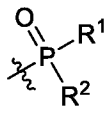
выбрана из группы, состоящей из структурных единиц

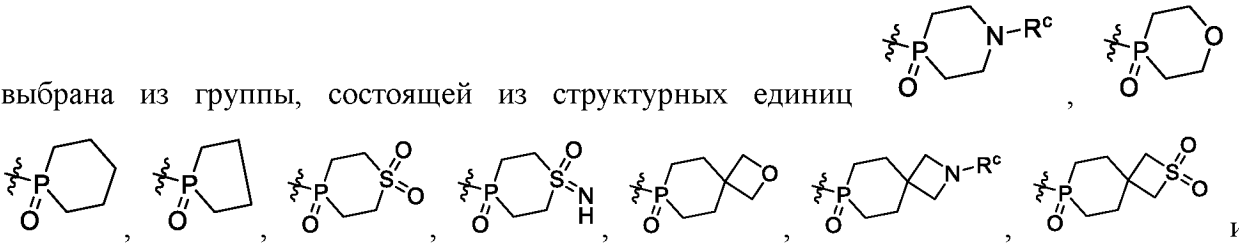


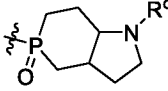
, , , , ,  и , где структурная единица

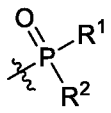


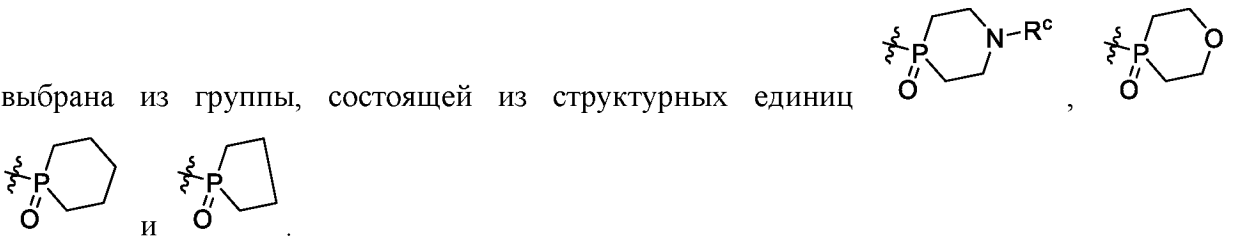
единица  или  необязательно может быть замещена одним или более R^c.

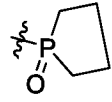
В некоторых вариантах реализации структурная единица  может быть выбрана из группы, состоящей из структурных единиц

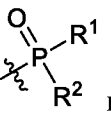
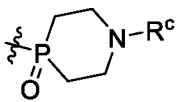


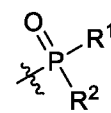
и .

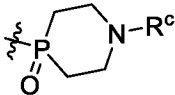
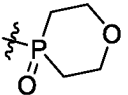
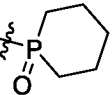
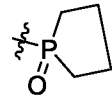
В некоторых вариантах реализации структурная единица  может быть выбрана из группы, состоящей из структурных единиц



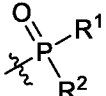
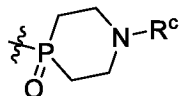
и .

В некоторых вариантах реализации структурная единица  представляет собой структурную единицу .

В некоторых вариантах реализации R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила и этила, или структурная единица  выбрана из

группы, состоящей из структурных единиц , ,  и .

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из метила, или

структурная единица  представляет собой структурную единицу .

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил- $C(O)-$, C_{1-6} алкил $OC(O)-$, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкила-, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-$, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-$, амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, моно(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного циклоалкил- C_{1-6} алкила-, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила- и C_{1-6} алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $O=$, $HN=$, C_{1-6} алкил- $N=$, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил- $S(O)_2-$, 3-6-членного циклоалкила- $S(O)_2-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-$, моно(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, моно(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, моно(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного циклоалкил- C_{1-3} алкила-, 3-6-членного гетероциклоалкила-, 3-6-членного гетероциклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила-, фенил- C_{1-3} алкила- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами или цианогруппами, где R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом и $O=$.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил- $S(O)_2-$, 3-6-членного циклоалкил- $S(O)_2-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-$, моно(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, моно(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, моно(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-C_{1-3}$ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного циклоалкил- C_{1-3} алкила-, 3-6-членного гетероциклоалкила-, 3-6-членного гетероциклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила-.

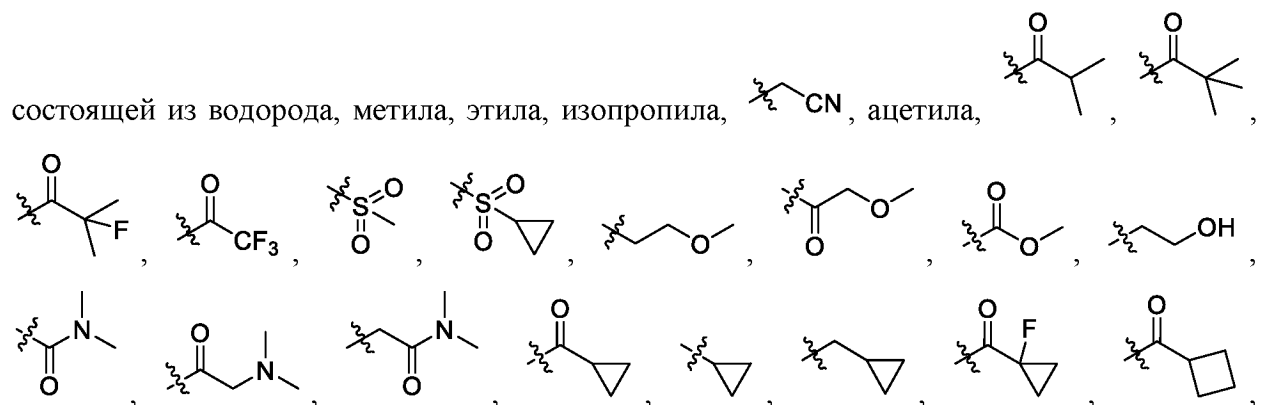
гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила-, фенил- C_{1-3} алкила- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним или более гидроксидными или цианогруппами, где R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом.

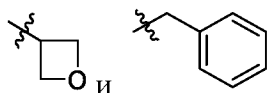
В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил- $S(O)_2-$, 3-5-членного циклоалкил- $S(O)_2-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-CH_2-$, 3-5-членного циклоалкила-, 3-5-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-5-членного циклоалкил- CH_2- , 3-5-членного гетероциклоалкила-, фенил- CH_2- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним гидроксидным или циано, где R^c необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, если он не является водородом.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил- $S(O)_2-$, 3-5-членного циклоалкил- $S(O)_2-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-CH_2-$, 3-5-членного циклоалкила-, 3-5-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-5-членного циклоалкил- CH_2- , 3-5-членного гетероциклоалкила- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним гидроксидным или циано, где R^c необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, если он не является водородом.

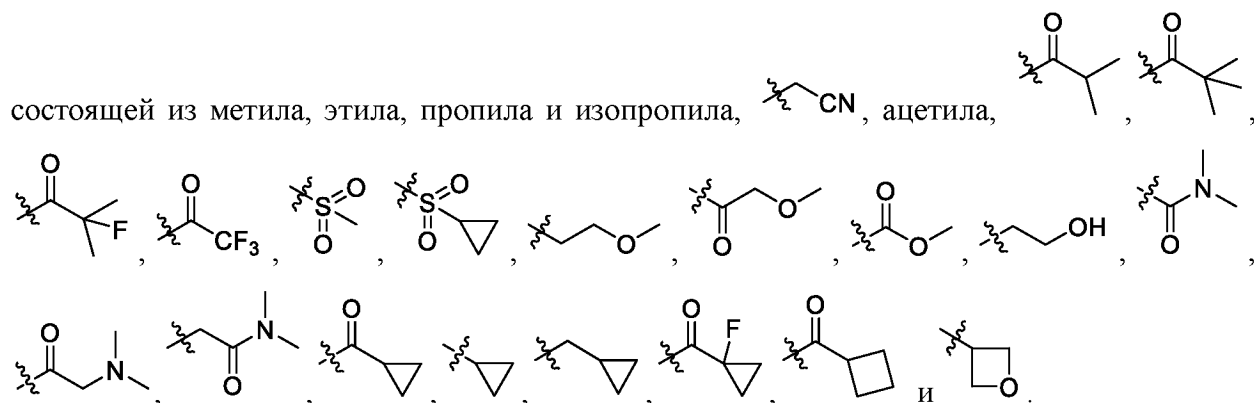
В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-(CH_2)-$, 3-5-членного циклоалкила-, 3-5-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-5-членного циклоалкил- CH_2- , фенил- CH_2- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним гидроксидным.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы,





В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы,



В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного бензоциклоалкила, 8-12-членного бензоциклоалкенила и 8-12-членного бензогетероциклила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного бензоциклоалкила, 8-12-членного бензоциклоалкенила, 8-12-членного бензогетероциклоалкила и 8-12-членного бензогетероциклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного бензоциклоалкила и 8-12-членного бензогетероциклоалкила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-10-членного конденсированного кольца и 8-10-членного конденсированного гетероциклического кольца.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-10-членного бензоциклоалкила, 8-10-членного бензоциклоалкенила и 8-10-членного бензогетероциклила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-10-членного бензоциклоалкила, 8-10-членного бензоциклоалкенила, 8-10-членного бензогетероциклоалкила и 8-10-членного бензогетероциклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 8-10-членного бензоциклоалкила и 8-10-членного бензогетероциклоалкила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, тиенила, 2,3-дигидро-1Н-инденила, 2,3-дигидробензофуранила и бензофуранила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, тиенила и 2,3-дигидро-1Н-инденила.

В некоторых вариантах реализации n равно 0, 1 или 2; или n равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации n равно 0 или 1; или n равно 0 или 2; или n равно 0 или 3; или n равно 1 или 2; или n равно 1 или 3; или n равно 2 или 3. В некоторых вариантах реализации n равно 2.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, галогена, C_{1-6} алкила- и фенила, где C_{1-6} алкил- или фенил необязательно замещен одним или более R^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, галогена, C_{1-6} алкила- и фенила, где C_{1-6} алкил- или фенил необязательно замещен одним или более R^d .

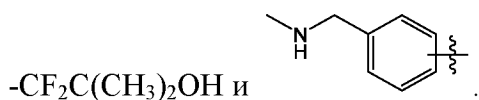
В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, галогена, C_{1-4} алкила- и фенила, где C_{1-4} алкил- или фенил необязательно замещен одним или более R^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, галогена, C_{1-4} алкила- и фенила, где C_{1-4} алкил- или фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R^d .

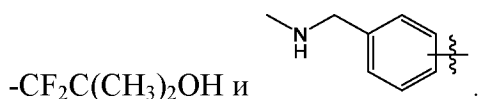
В некоторых вариантах реализации R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигалогена и C_{1-3} алкил-NH- C_{1-3} алкила-.

В некоторых вариантах реализации R^d выбран из группы, состоящей из гидроксифтора и метил-NH-метила-.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, фтора, метила, трифторметила, $-CF_2CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$,

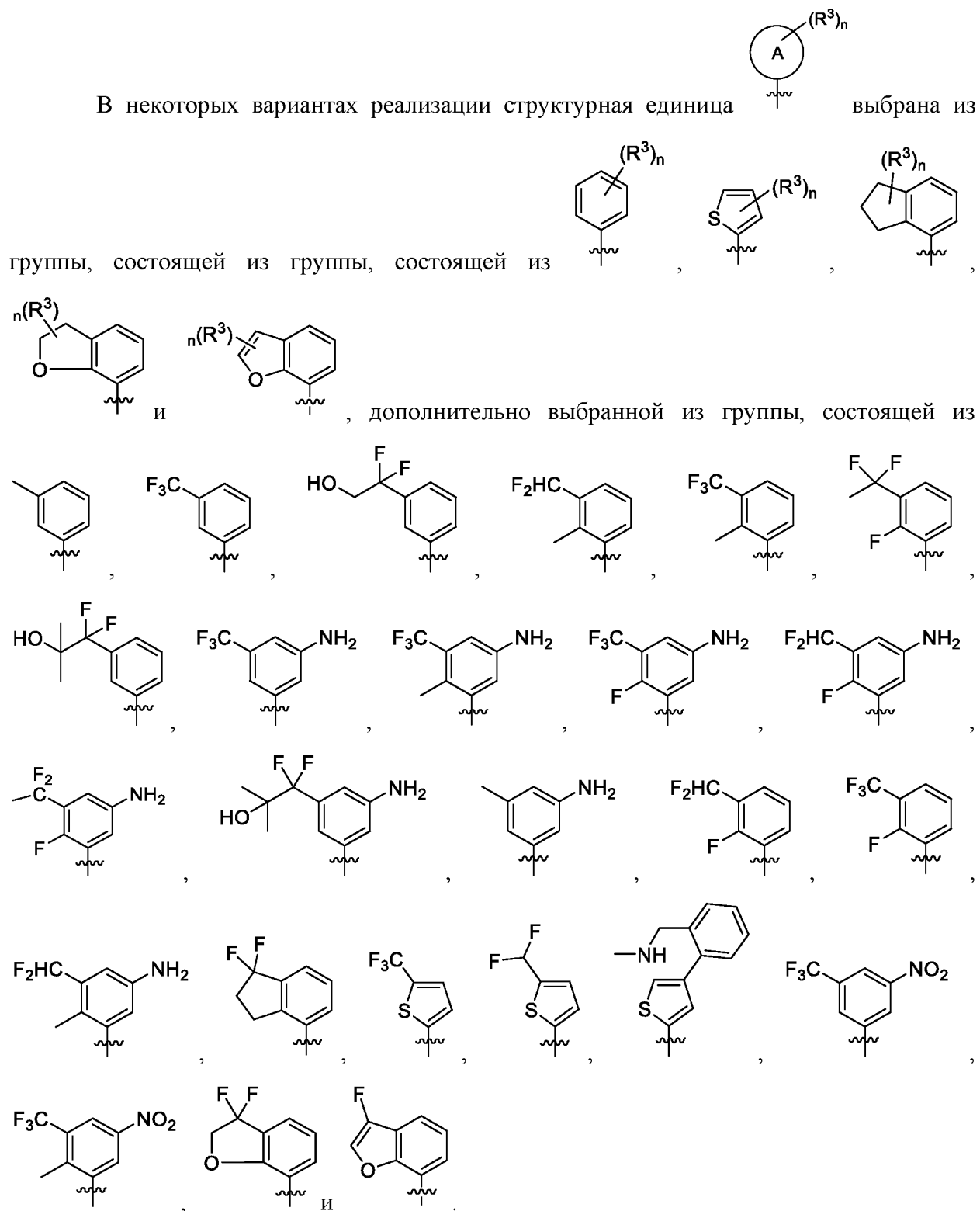


В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, фтора, метила, трифторметила, $-CF_2CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$,



В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы,

состоящей из amino, нитро, фтора, метила и трифтометила.



В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из C_{1-3} алкила и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним

или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из метила, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где метил необязательно замещен одним или более атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из метила и $-CH_2F$, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из метила и R^5 выбран из водорода.

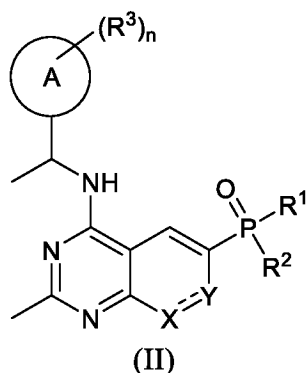
В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из C_{1-3} алкила, и R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из метила, и R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где метил необязательно замещен одним или более атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из группы, состоящей из метила и $-CH_2F$, и R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия. В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из метила, и R^4 выбран из водорода.

В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, метила, этила, пропила и изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно замещен одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и метила, где метил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, метила и $-CH_2F$. В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из метила.

В некоторых вариантах реализации гетероатом в гетероциклиле, гетероариле или гетероциклоалкиле, описанном в настоящем документе, выбран из группы, состоящей из N, O, S и P. В некоторых вариантах реализации гетероатом в гетероциклиле, гетероариле или гетероциклоалкиле, описанном в настоящем документе, выбран из группы, состоящей из N, O и P. В некоторых вариантах реализации гетероатом в гетероциклиле, гетероариле или гетероциклоалкиле, описанном в настоящем документе, выбран из группы, состоящей из N и P.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено соединение формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a , $C(O)$, N и NR^b ;

« ----- » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X и Y;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и C_{1-6} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $NH(R^c)-C_{1-6}$ алкила- и $N(R^c)(C_{1-6}$ алкил)- C_{1-6} алкила-, или R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-8-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-8-членного гетероцикла содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c ;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил- $C(O)-$, C_{1-6} алкил $OC(O)-$, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкила-, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-$, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-$, амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, моно(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)-$, амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)-C_{1-6}$ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкил- $C(O)-$, 3-6-членного циклоалкил- C_{1-6} алкила-, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила- и C_{1-6} алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами, где R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 8-12-членного конденсированного кольца;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, галогена, C_{1-8} алкила и 3-6-членного циклоалкила, где C_{1-8} алкил и 3-6-членный циклоалкил необязательно замещены одним или более R^d ;

R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы и галогена.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (II), R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, n, кольцо A и  являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a , и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , C(O), N и NR^b . В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a , и Y выбран из группы, состоящей из CR^a , C(O) и N. В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^a , и Y выбран из N.

В некоторых вариантах реализации X и Y оба выбраны из CR^a . В некоторых вариантах реализации X выбран из CH, и Y выбран из CR^a .

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия, или одним или более атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси, где C_{1-4} алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия или 2 атомами фтора.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, метокси, и диформетокси, где метокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия.

В некоторых вариантах реализации R^a выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, CH_3O- , CD_3O- и CHF_2O- .

В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах реализации R^b выбран из метила.

В некоторых вариантах реализации X выбран из группы, состоящей из CH и $N(CH_3)$, и Y выбран из группы, состоящей из N, C(O), $C(OCH_3)$, CF и $C(OCD_3)$. В некоторых вариантах реализации X выбран из CH, и Y выбран из группы, состоящей из $C(OCH_3)$, CF и $C(OCD_3)$. В некоторых вариантах реализации X выбран из CH и Y выбран из N. В некоторых вариантах реализации X выбран из $N(CH_3)$ и Y выбран из C(O).

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $NH(R^c)-C_{1-3}$ алкила- и $N(R^c)(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкила-.

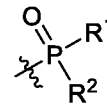
В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из метила.

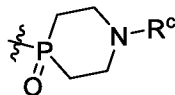
В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклический, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклила содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклический, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклила содержат только один атом N, и N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-8-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 5-8-членного гетероциклоалкила содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклоалкила содержат по меньшей мере один атом N, и N соединен с R^c . В некоторых вариантах реализации R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклоалкил, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклоалкила содержат только один атом N, и N соединен с R^c .

В некоторых вариантах реализации структурная единица

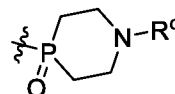
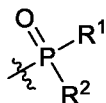


с собой структурную единицу



В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 независимо выбран из метила, или

структурная единица

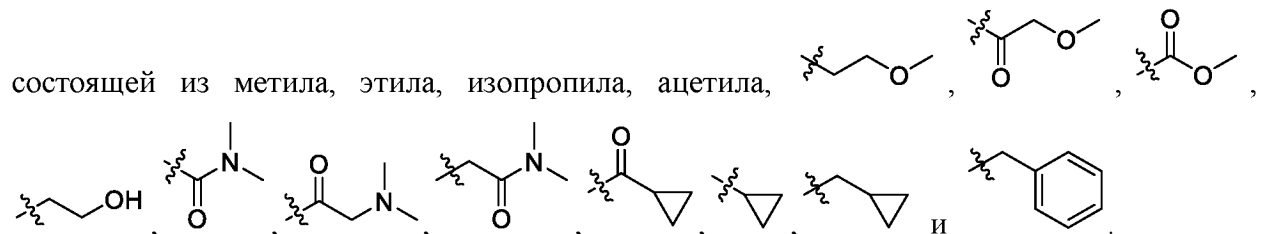


В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил-C(O)-, C_{1-3} алкил OC(O)-, C_{1-3} алкил-O- C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил-O- C_{1-3} алкил-C(O)-, амино-C(O)-, моно(C_{1-6} алкил)амино-C(O)-, ди(C_{1-3} алкил)амино-C(O)-, амино- C_{1-3} алкил-C(O)-, моно(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил-C(O)-, ди(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкил-C(O)-, амино-C(O)- C_{1-3} алкила-, моно(C_{1-3} алкил)амино-C(O)- C_{1-3} алкила-, ди(C_{1-3} алкил)амино-C(O)- C_{1-3} алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкила-C(O)-, 3-6-членного циклоалкила- C_{1-3} алкила-, фенил- C_{1-3} алкила- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы,

состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкил)амино- $C(O)-(CH_2)-$, 3-5-членного циклоалкила, 3-5-членного циклоалкила- $C(O)-$, 3-5-членного циклоалкила- CH_2- , фенил- CH_2- и C_{1-3} алкила, замещенного одним гидроксидом.

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы,



В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 8-10-членного конденсированного кольца.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, тиенила и 2,3-дигидро-1H-инденила.

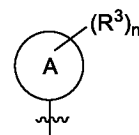
В некоторых вариантах реализации n равно 0, 1 или 2; или n равно 1, 2 или 3.

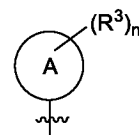
В некоторых вариантах реализации n равно 0 или 1; или n равно 0 или 2; или n равно 0 или 3; или n равно 1 или 2; или n равно 1 или 3; или n равно 2 или 3. В некоторых вариантах реализации n равно 2.

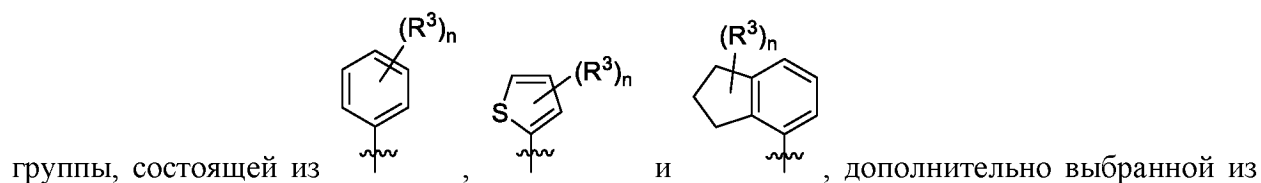
В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, галогена и C_{1-4} алкила, где C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R^d .

В некоторых вариантах реализации R^d выбран из группы, состоящей из гидроксидом и фтора.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из amino, нитро, фтора, метила, трифторметила, $-CF_2CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ и $-CF_2C(CH_3)_2OH$.



В некоторых вариантах реализации структурная единица  выбрана из



(III)

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкокси; предпочтительно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и метокси;

«~~=====~~» представляет собой двойную связь;

R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклический, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклила содержат по меньшей мере один атом N или атом O, и если кольцевые атомы содержат атом N, N соединен с R^c (предпочтительно содержат один атом N, и N соединен с R^c);

R^c выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкил-S(O)₂- (предпочтительно метилсульфонила) и C_{3-6} циклоалкила-S(O)₂- (предпочтительно циклопропилсульфонила);

кольцо A выбрано из C_{6-10} арила, предпочтительно C_6 арила (т.е. фенила);

n равно 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 2;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (предпочтительно F) и C_{1-8} алкила (предпочтительно C_{1-4} алкила, и более предпочтительно метила или этила), где C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена (предпочтительно F);

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более фторами, (предпочтительно, R^4 выбран из водорода и R^5 выбран из метила, или R^4 выбран из метила и R^5 выбран из водорода);

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, например, R^6 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, метила, и метила необязательно замещенного одним или более атомами галогена (например, -CH₂F).

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (II), его стереоизомере или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a и N, например, X и Y оба выбраны из CR^a, или X представляет собой CR^a и Y представляет собой N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкокси; предпочтительно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и метокси; и более предпочтительно, R^a выбран из водорода;

«~~=====~~» представляет собой двойную связь;

R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероциклический, где кольцевые атомы 6-членного гетероциклила содержат по меньшей мере один атом N (предпочтительно содержат один атом N), и N соединен с R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкил-S(O)₂- (предпочтительно

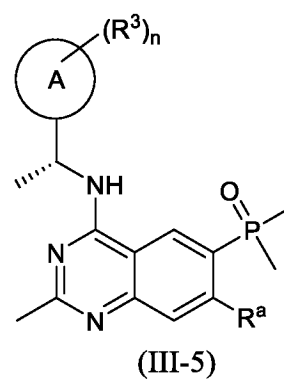
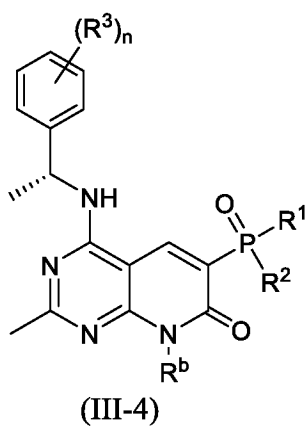
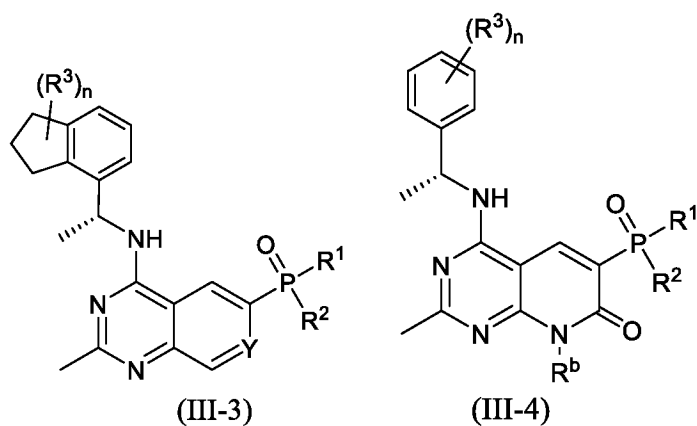
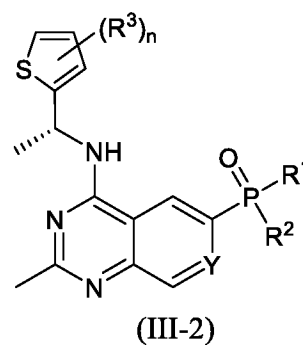
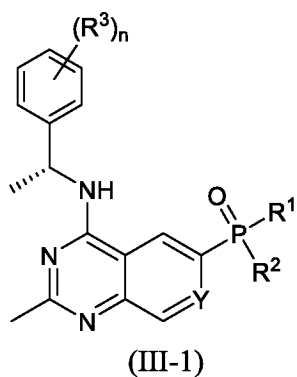
метилсульфонила) и C_{3-6} циклоалкил- $S(O)_2$ - (предпочтительно циклопропилсульфонила);

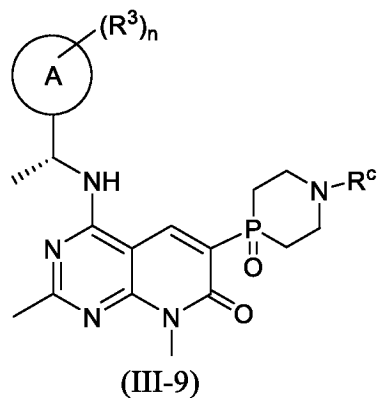
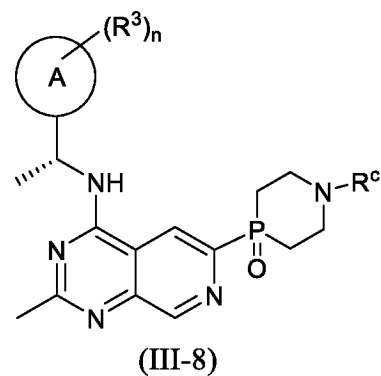
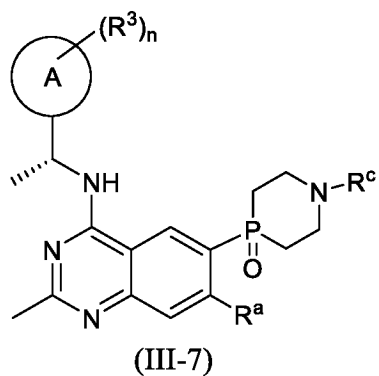
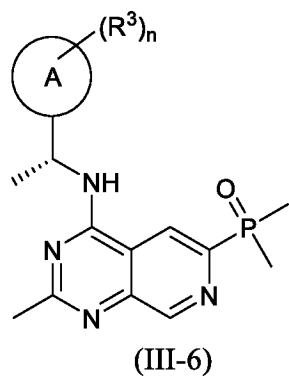
кольцо А выбрано из C_{6-10} арила, предпочтительно C_6 арила (т.е. фенила);

n равно 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 2;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (предпочтительно F) и C_{1-8} алкила (предпочтительно C_{1-4} алкила, и более предпочтительно метила или этила), где C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена (предпочтительно F).

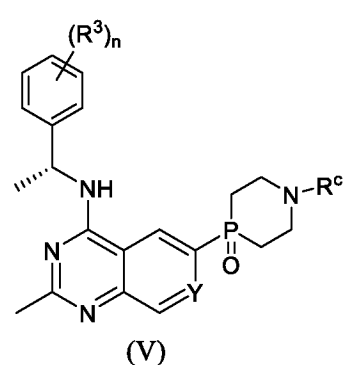
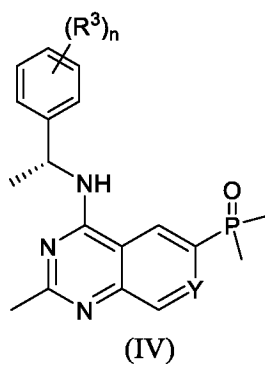
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, раскрытые в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из соединения формулы (III-1), соединения формулы (III-2), соединения формулы (III-3), соединения формулы (III-4), соединения формулы (III-5), соединения формулы (III-6), соединения формулы (III-7), соединения формулы (III-8) и соединения формулы (III-9), их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей,

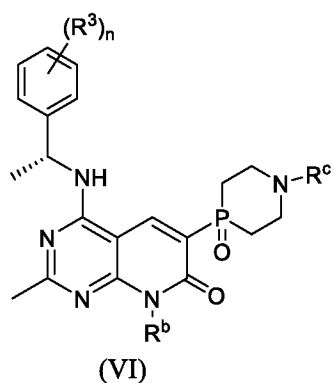




где R^1 , R^2 , R^3 , Y, n, кольцо A, R^a , R^b и R^c являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, раскрытые в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из соединения формулы (IV), соединения формулы (V) и соединения формулы (VI), его стереоизомеров или его фармацевтически приемлемых солей,

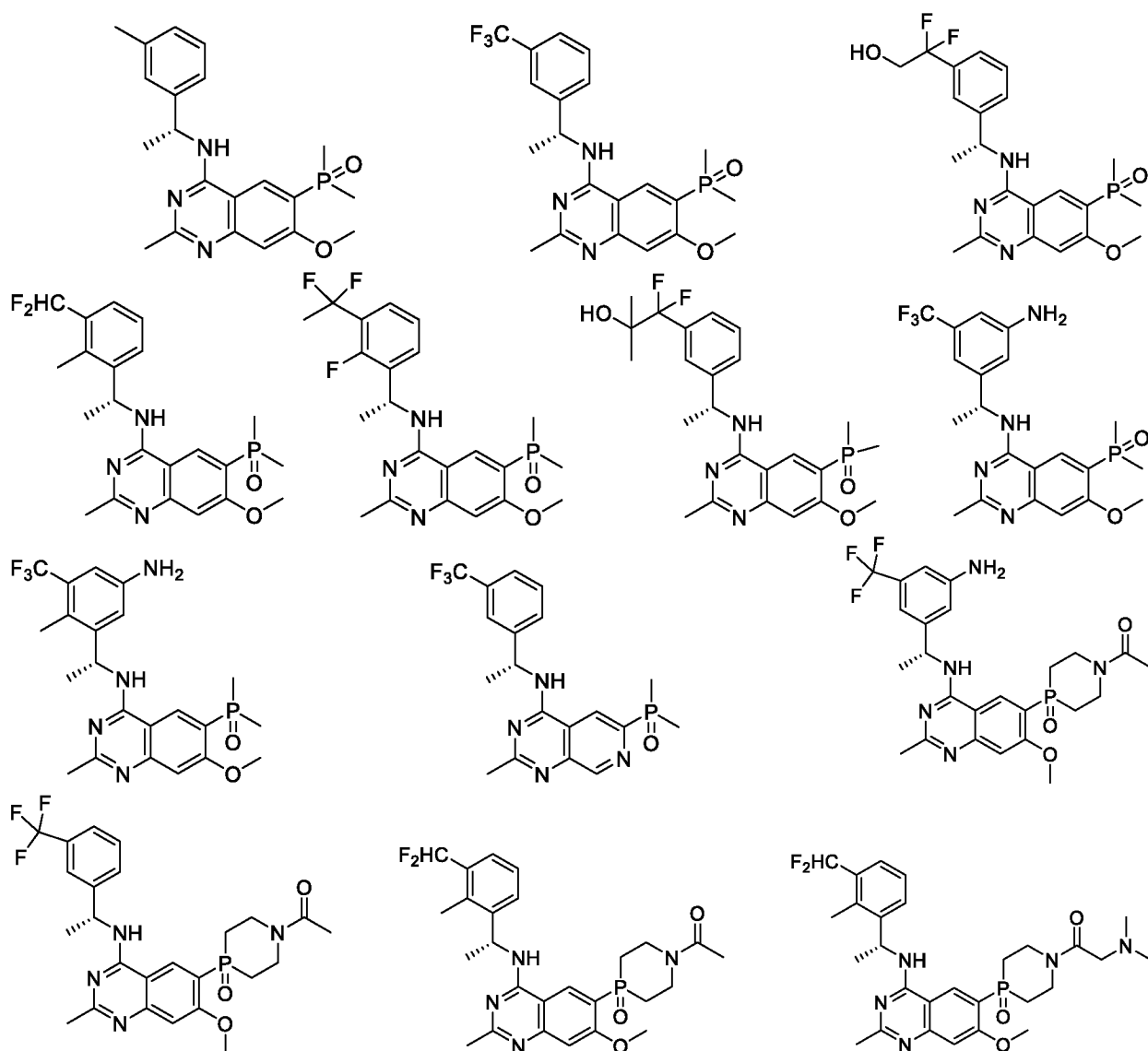


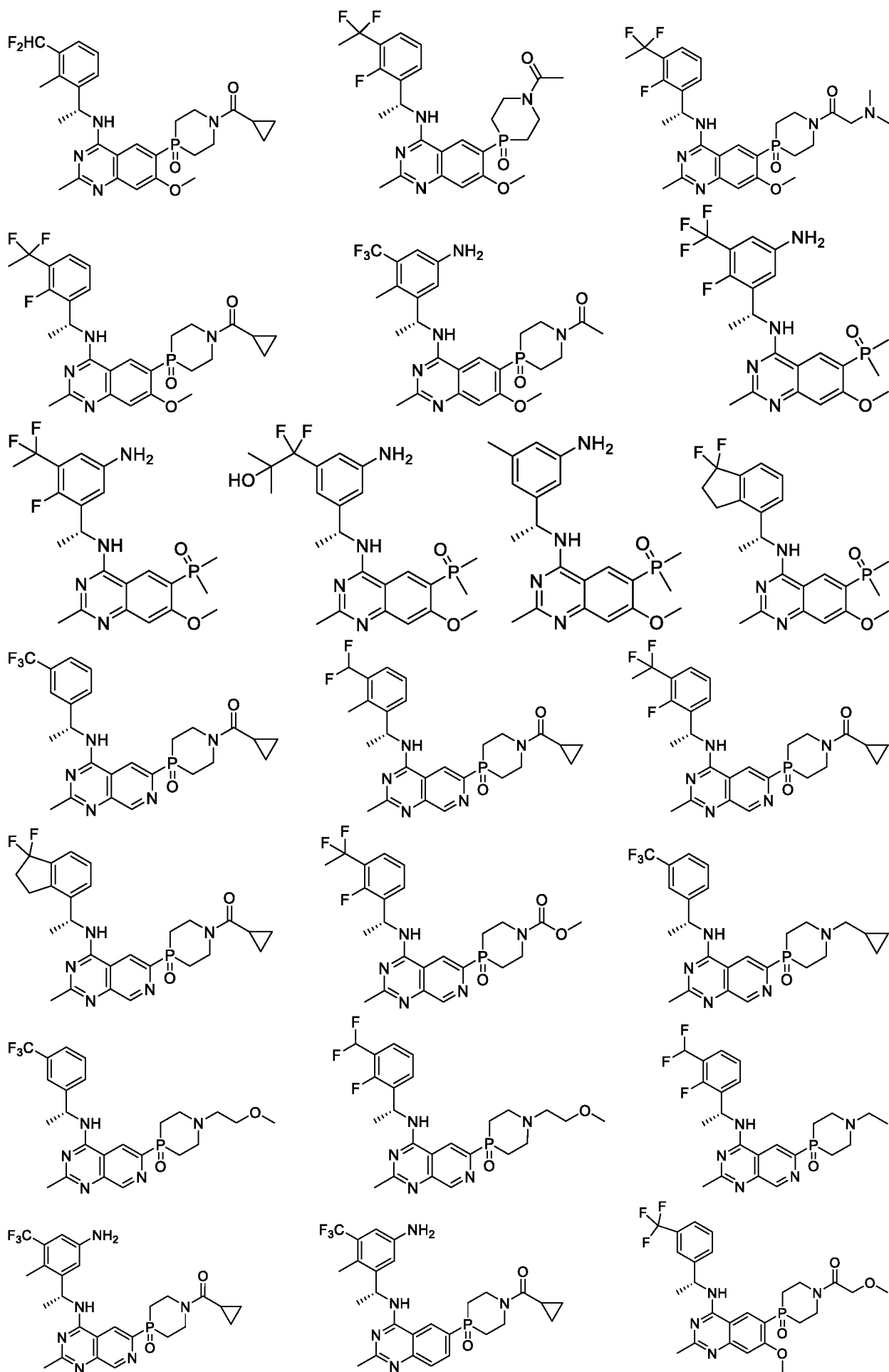


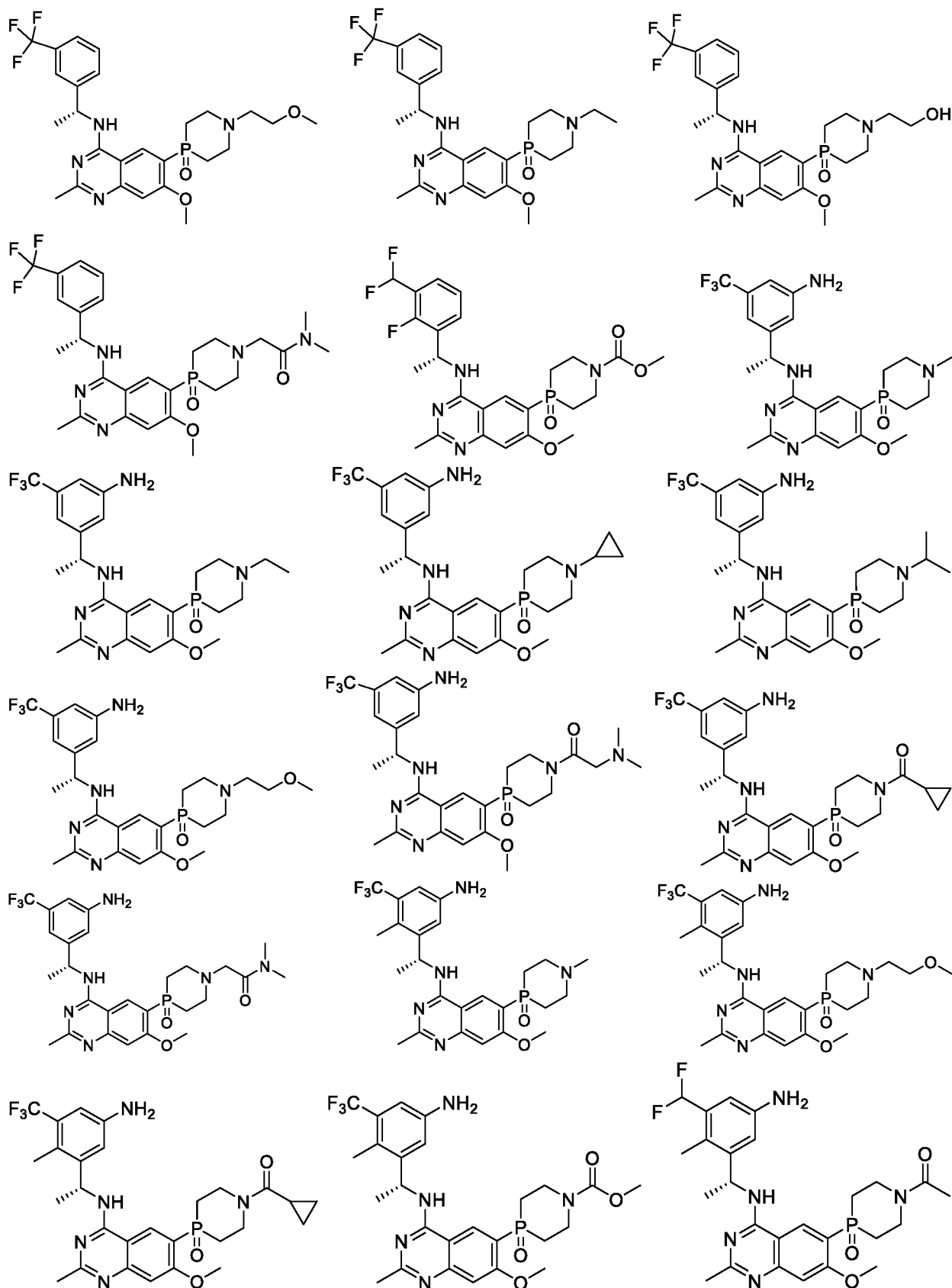
где R^3 , Y, n, R^b и R^c являются такими, как определено выше.

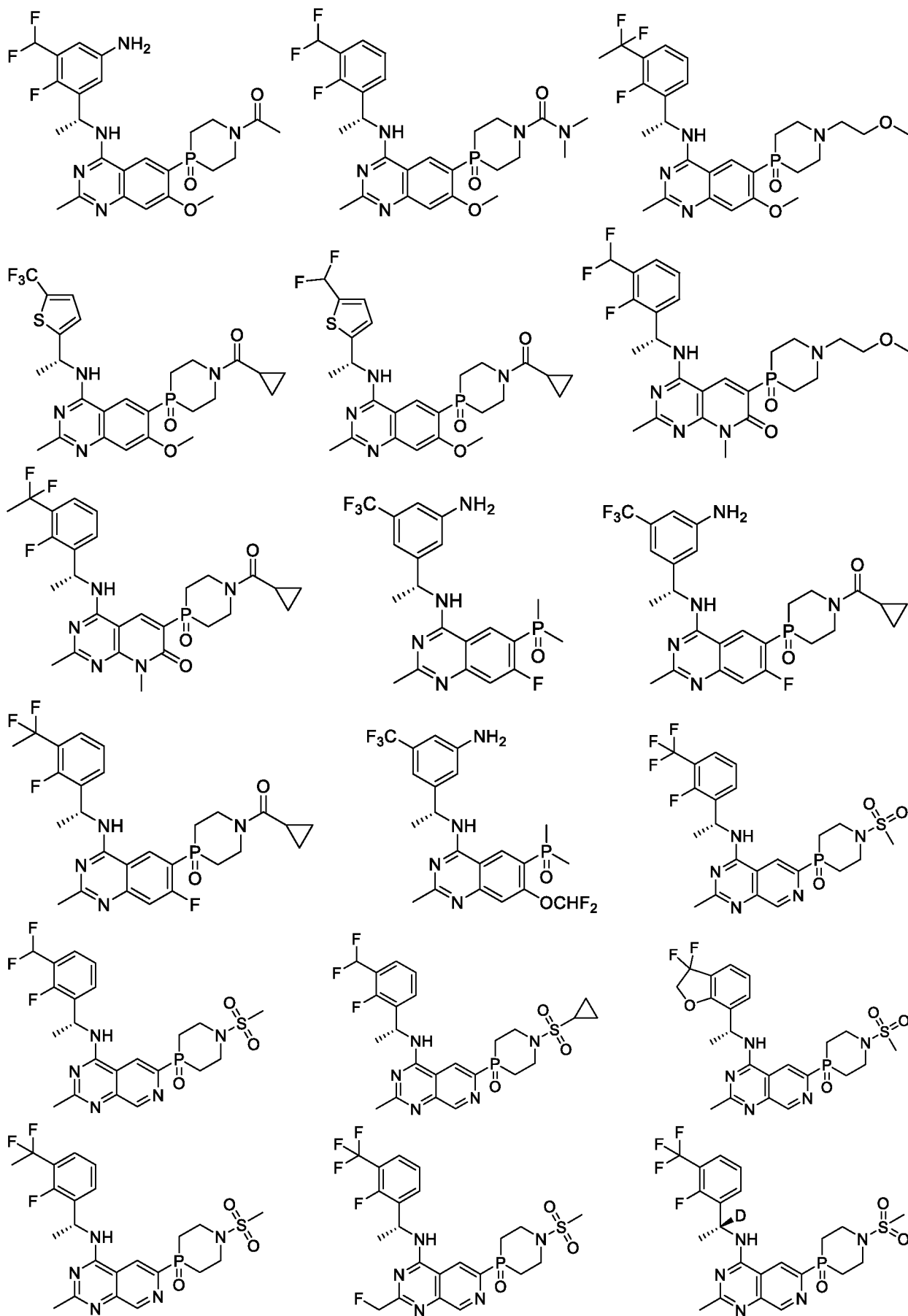
В некоторых вариантах реализации настоящая заявка охватывает переменные, определенные выше, и их варианты реализации, а также любую их комбинацию.

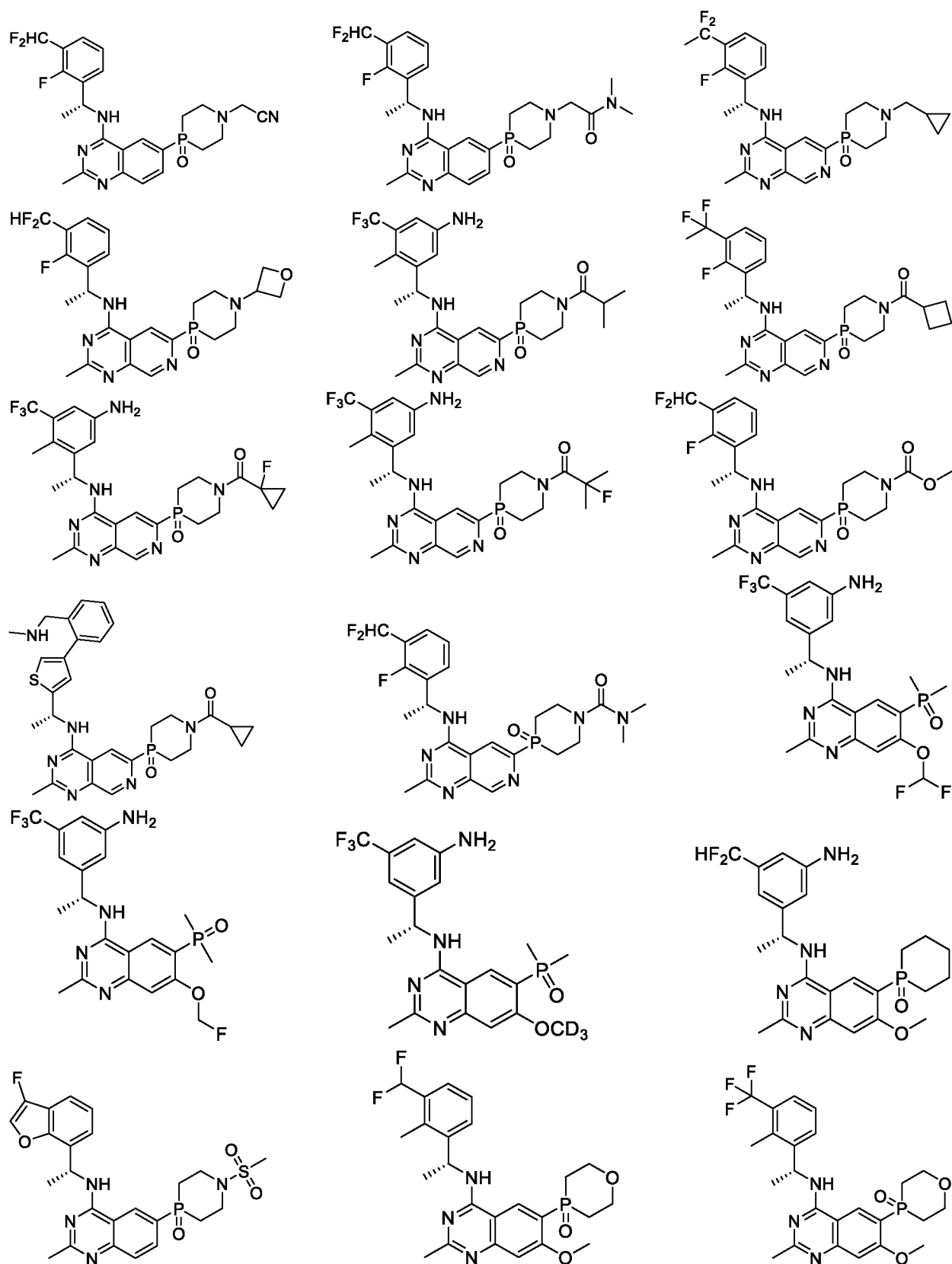
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), раскрытое в настоящем документе, выбрано из следующих соединений, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей:

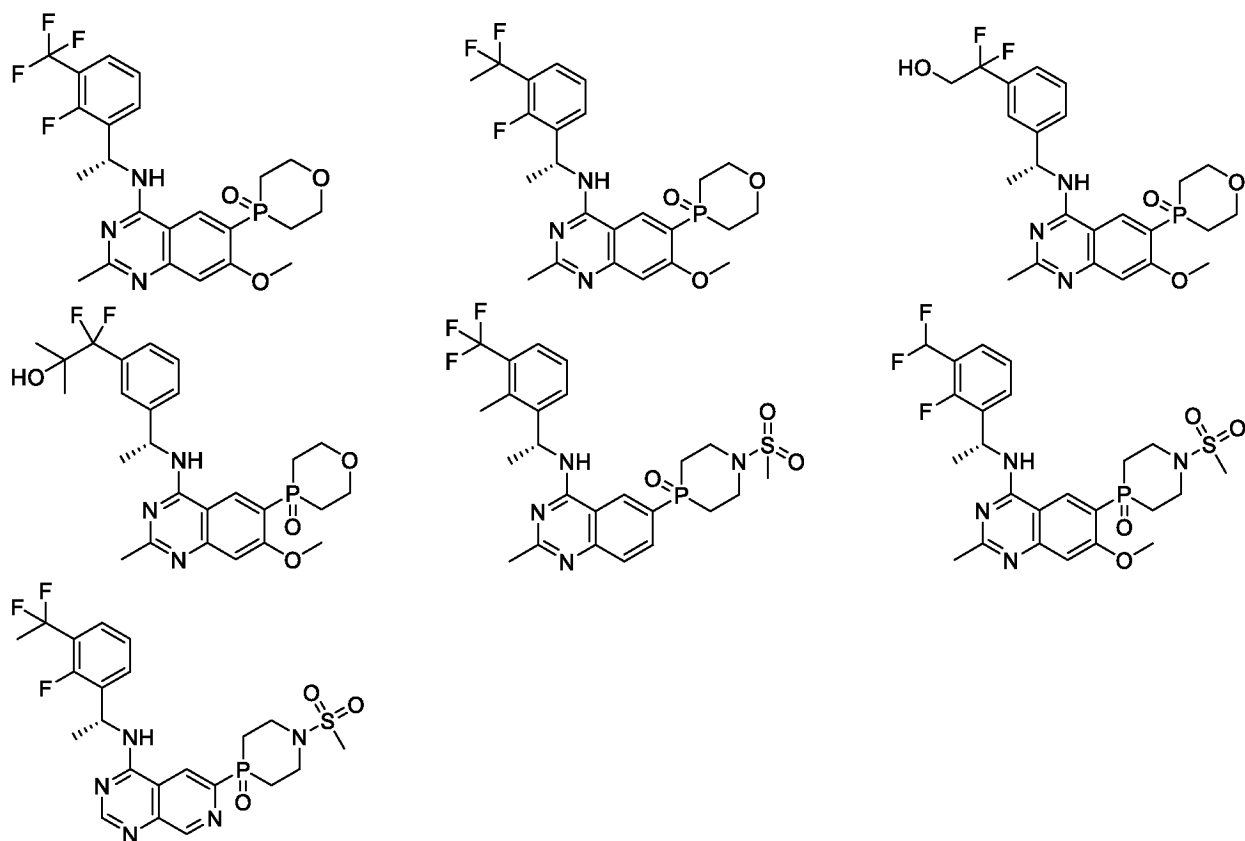




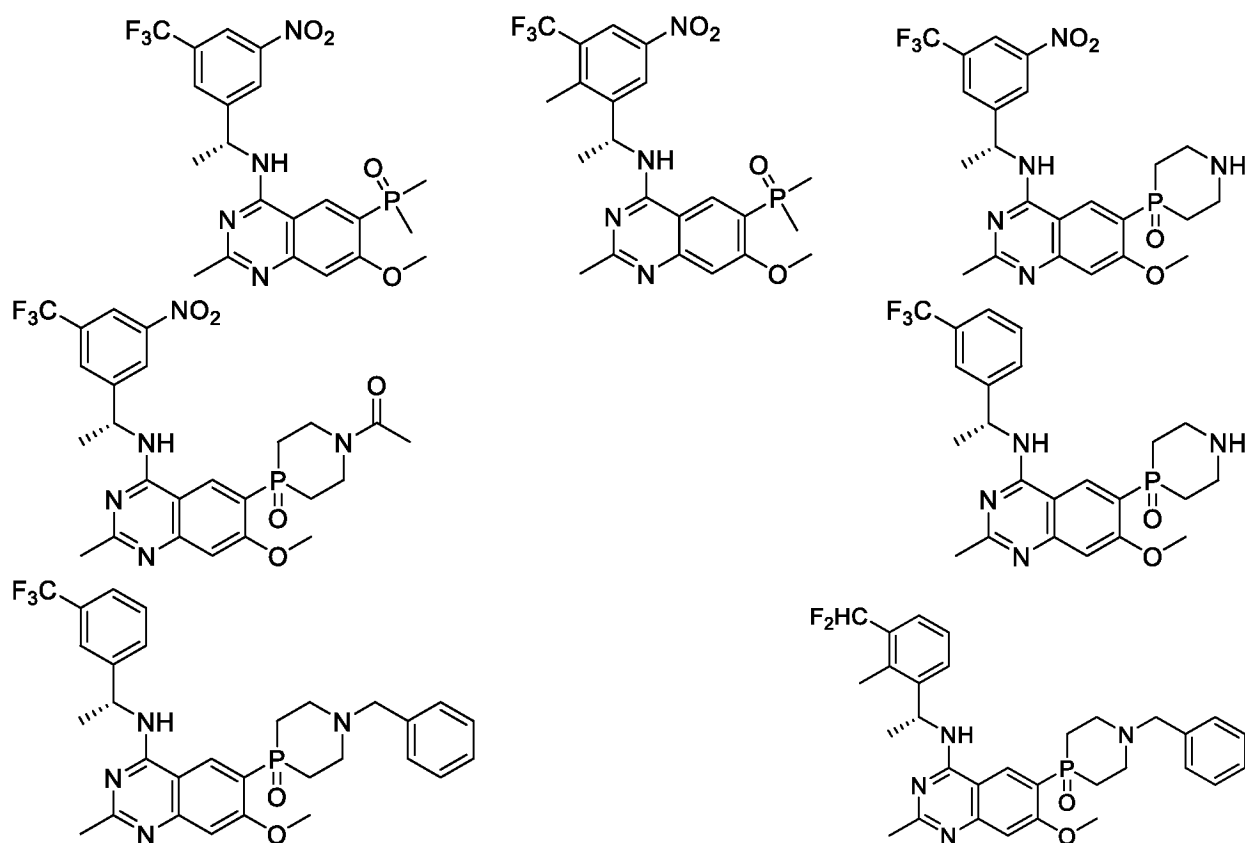


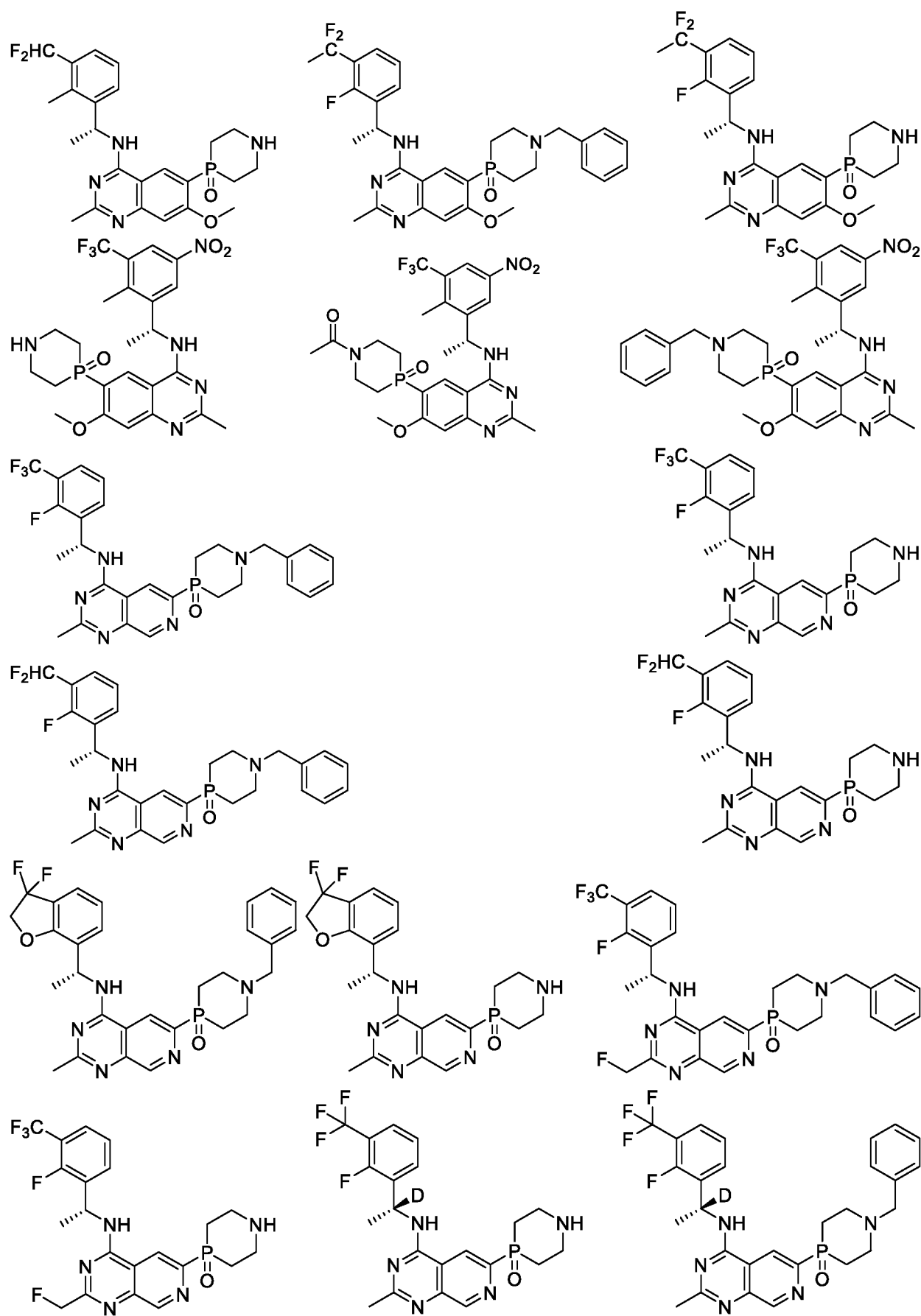


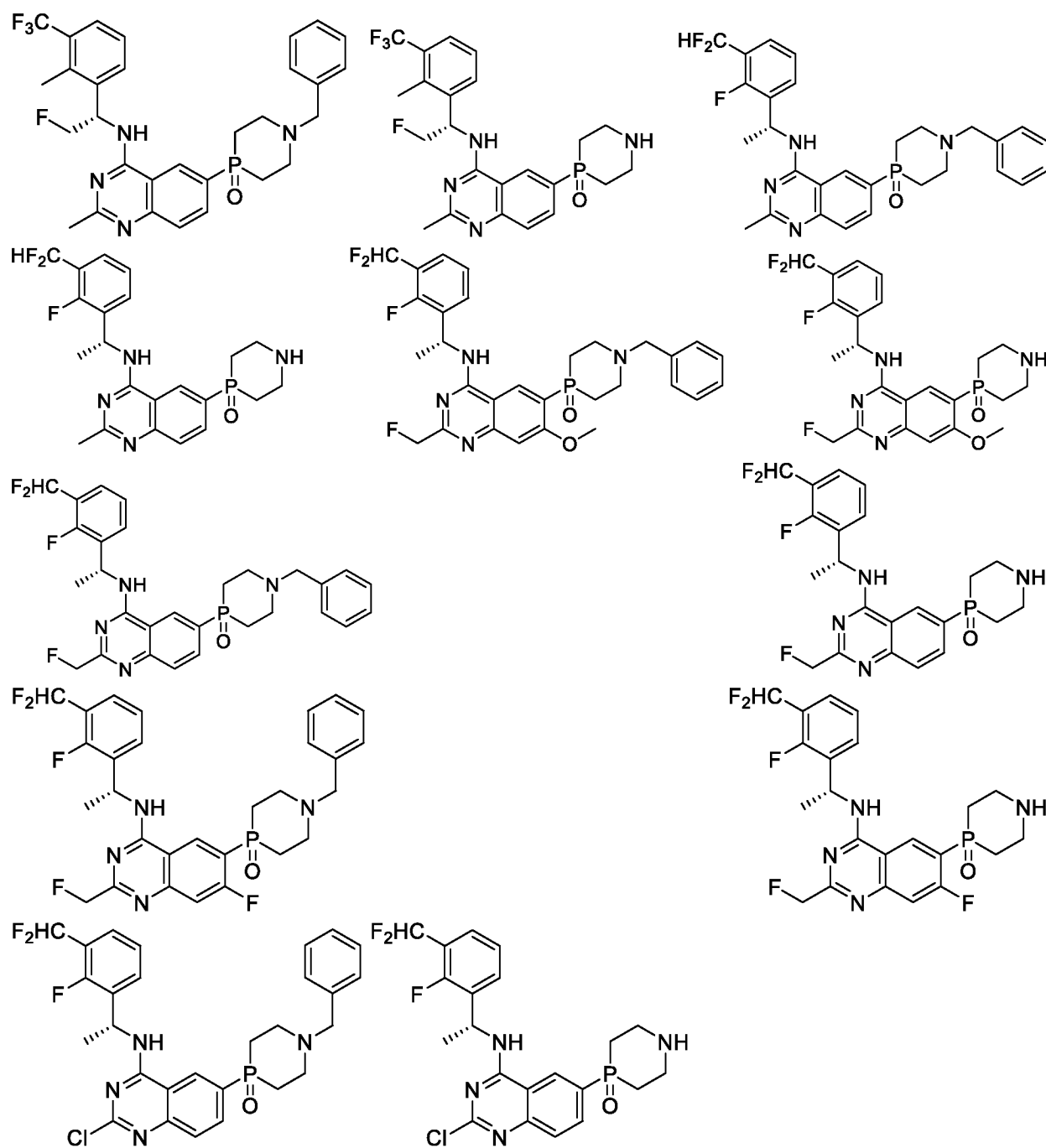




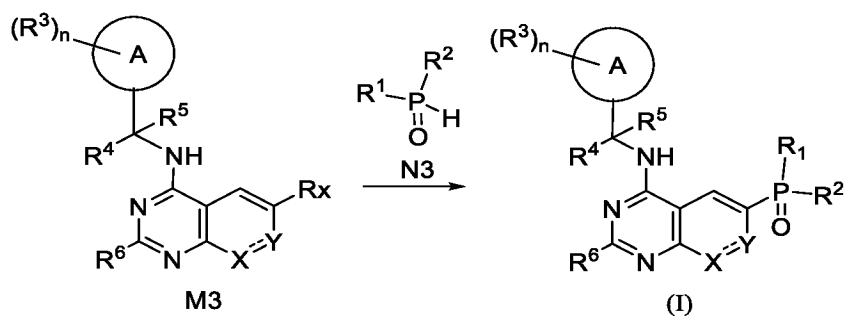
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), раскрытое в настоящем документе, выбрано из следующих соединений, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей:







В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы (I), который включает: приведение в контакт соединения формулы M3 с соединением формулы N3 с получением соединения формулы (I),



где,

Rx выбран из группы, состоящей из хлора, брома и йода;

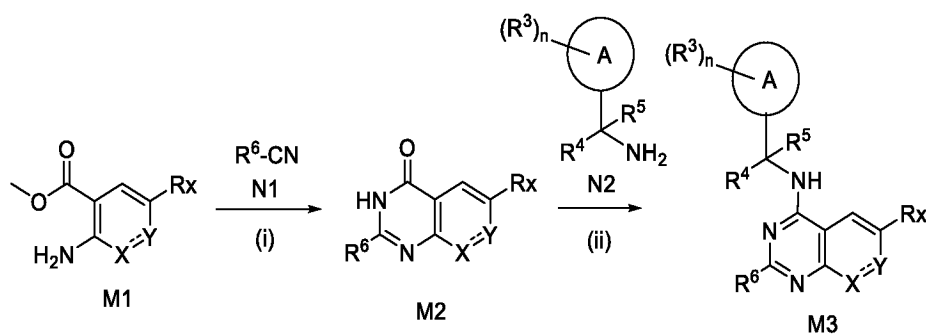
R⁶ выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, n и кольцо A являются такими, как определено выше.

В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы M3, который включает:

стадию (i): приведение в контакт соединения формулы M1 с соединением формулы N1 в кислой среде с получением соединения формулы M2; и

стадию (ii): приведение в контакт соединения формулы M2 с соединением формулы N2 с получением соединения формулы M3;



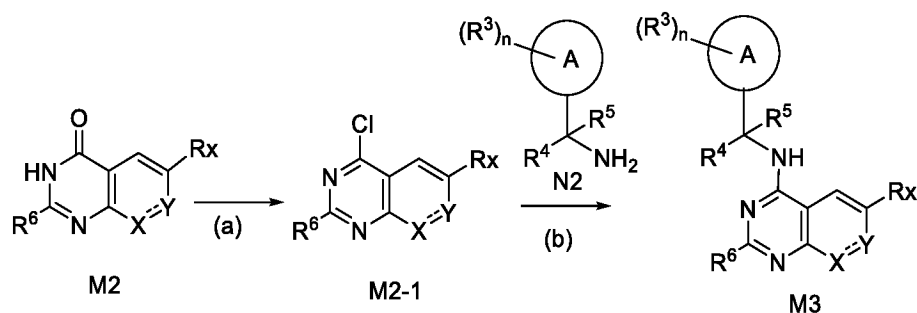
где,

Rx выбран из группы, состоящей из хлора, брома и йода;

R⁶ выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

R³, R⁴, R⁵, X, Y, n и кольцо A являются такими, как определено выше.

В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы M3, который включает:



стадию (a): приведение в контакт соединения формулы M2 с тионилхлоридом с получением соединения формулы M2-1, и

стадию (b): проведение реакции замещения соединения формулы M2-1 и соединения формулы N2 в щелочной среде с получением соединения формулы M3,

где,

Rx выбран из группы, состоящей из хлора, брома и йода;

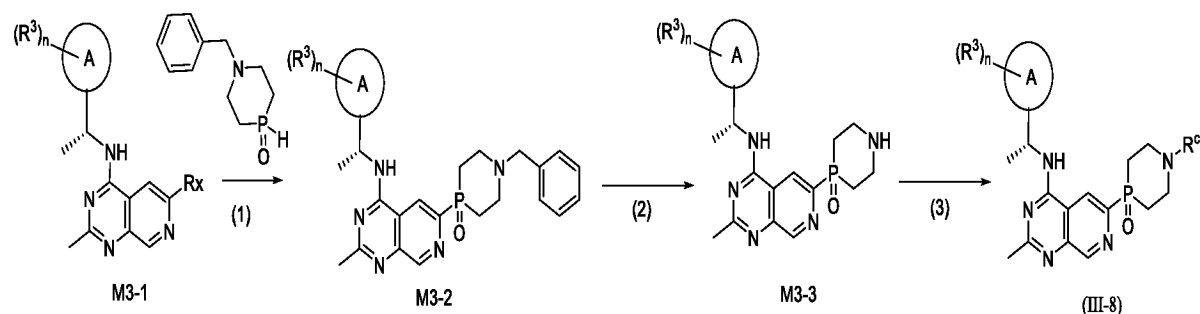
R⁶ выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

R³, R⁴, R⁵, X, Y, n и кольцо A являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в способе получения соединения формулы (I) соединение формулы M3 получают с применением способа, описанного выше.

В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы (III-8), причем способ включает:

приведение в контакт соединения формулы M3-1 с 1-бензил-1,4-азафосфин-4-оксидом с получением соединения формулы M3-2, дальнейшее снятие бензильной защиты с получением соединения формулы M3-3 и, наконец, проведение реакции замещения с получением соединения формулы (III-8),



где Rx выбран из группы, состоящей из хлора, брома и йода;

R³, R^c, n и кольцо A являются такими, как определено выше.

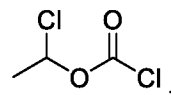
В некоторых вариантах реализации способ получения соединения формулы (III-8), представленного в настоящем документе, включает:

стадию (1): приведение в контакт соединения формулы M3-1 с 1-бензил-1,4-азафосфин-4-оксидом с получением соединения формулы M3-2,

стадию (2): приведение в контакт соединения формулы M3-2 с получением соединения формулы M3-3, и

стадию (3): приведение в контакт соединения формулы M3-3 с получением соединения формулы (III-8),

необязательно стадию (2) проводят в присутствии



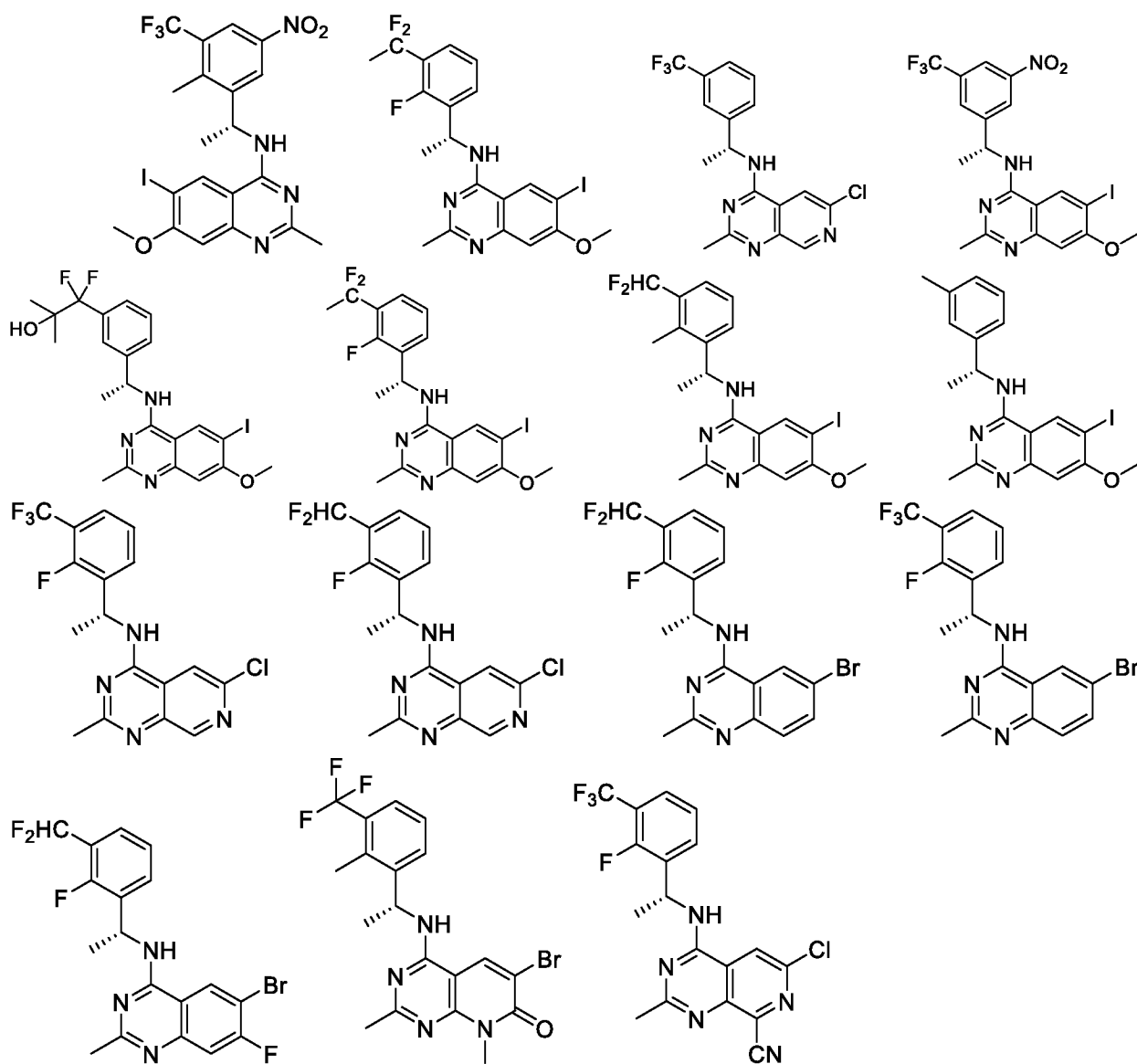
где,

R^x выбран из группы, состоящей из хлора, брома и йода;

R⁶ выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

R³, R^c, n и кольцо A являются такими, как определено выше.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предлагаются следующие промежуточные соединения, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли:



В другом аспекте в настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция по настоящей заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ лечения или профилактики заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1, у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении или предотвращении, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция для применения при лечении или профилактике заболевания, и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.

В некоторых вариантах реализации заболевание и/или нарушение, связанное с SOS1 или регулируемое SOS1, выбрано из заболевания и/или расстройства, при котором SOS1 взаимодействует с белками семейства RAS.

В некоторых вариантах реализации заболевание и/или нарушение, связанное с SOS1 или регулируемое SOS1, выбрано из онкологического заболевания, например, немелкоклеточного онкологического заболевания легкого.

Соединение по настоящей заявке обладает хорошей ингибирующей активностью в отношении связывания белка KRAS-G12C/SOS1, ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток K562, фармацевтической активностью *in vivo* и *in vitro* и хорошими фармакокинетическими свойствами.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Определенный термин, если иное специально не определено, не следует считать неопределенным или неясным, а следует толковать в соответствии с его общепринятым значением в данной области техники. Когда речь идет о торговом

наименовании, подразумевается, что оно относится к соответствующему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Химическая связь « $\equiv$ » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от групп, соединенных с двумя концами химической связи. Например, химическая связь « $\equiv$ » является двойной связью, когда X и Y, соединенные с двумя концами химической связи, представляют собой CR^a или N соответственно; химическая связь « $\equiv$ » является простой связью, когда один из X и Y, соединенных с двумя концами химической связи, представляет собой CO или NR^a . Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что выбор X и Y не нарушает правил валентности.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода у конкретного атома замещены заместителями при условии, что валентность конкретного атома является нормальной и полученное соединение является стабильным. Когда заместителем является оксо (а именно $=O$), это означает, что два атома водорода замещены, а оксо отсутствует в ароматической группе.

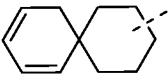
Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но не обязательно, произойти. Данное описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда событие или обстоятельство не происходят. Например, этил, «необязательно» замещенный галогеном, означает, что этил может быть незамещенным ($-CH_2CH_3$), монозамещенным (например, $-CH_2CH_2F$), полизамещенным (например, $-CHFCH_2F$ и $-CH_2CHF_2$) или полностью замещенным ($-CF_2CF_3$). Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, любые замены или схемы замещения, которые могут не существовать или не могут быть пространственно синтезированы, не вводятся.

C_{m-n} используемый в данном документе, означает, что часть имеет целое число атомов углерода в данном диапазоне. Например, « C_{1-6} » означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода; « C_{1-3} » означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода или 3 атома углерода.

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается более одного раза в строении или структуре соединения, эта переменная в каждом случае определяется независимо. Поэтому, например, если группа заменена на 2 R, определение каждого R является независимым.

Когда соединительная группа имеет номер 0, например, $-(CH_2)_0-$, это означает, что

соединительная группа представляет собой ковалентную связь.

Когда связь заместителя соединена с двумя атомами в кольце, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурная единица  или



представляет собой такое замещение, которое может происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила.

Термин «гало-» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «гидрокси» относится к группе -ОН.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «нитро» относится к группе -NO₂.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «алкил» относится к гидрокарбилу общей формулы C_nH_{2n+1}. Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин «C₁₋₆ алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил и 2-метилпентил). Алкильные фрагменты (а именно, алкил) алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонил и алкилтио определены так же, как указано выше.

Термин «алкоксил» относится к -О-алкилу.

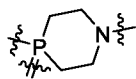
Термин «алкиламино» или «моноалкиламино» относится к -NH-алкилу.

Термин «диалкиламино» относится к -N(алкил)₂.

Термин «циклоалкил» относится к углеродному кольцу, которое является полностью насыщенным и может существовать в виде одиночного кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не указано иное, углеродное кольцо обычно представляет собой 3-10-членное кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил и т.п.

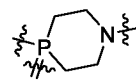
Термин «гетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе) неароматическому кольцу, которое может существовать в форме моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероциклил обычно представляет собой 3-12-членное кольцо, содержащее 1-3

гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода, фосфора и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклила включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, пирролидинил, N-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиазолидинил, 4Н-пиранил, морфолинил, сульфоморфолинил,



тетрагидротиенил и т.п.

Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенным циклической группе, которая может существовать в форме моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероциклоалкил обычно представляет собой 3-12-членное, 3-7-членное или 5-8-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода, фосфора и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тиетанил и азиранил. Неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразолил. Примеры 6-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил,



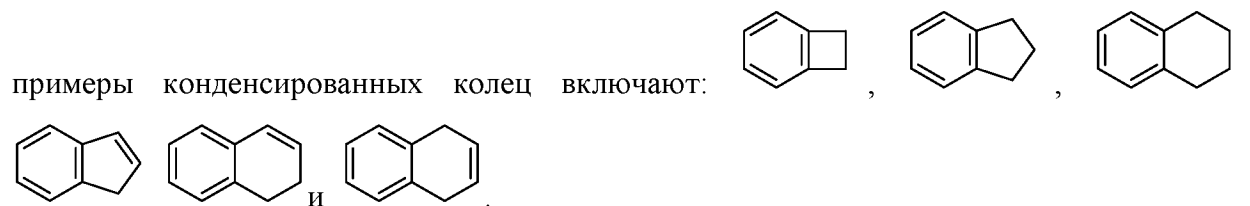
1,4-диоксанил, сульфоморфолинил, 1,3-дитианил, 1,4-дитианил или . Примеры 7-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, азациклогептанил, оксациклогептанил и тиоциклогептанил. Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 атомов в кольце.

Термин «арил» относится к ароматической моноциклической или конденсированной полициклической группе атомов углерода с сопряженной пи-электронной системой. Например, арил может иметь 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антрил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и т.п.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, содержащей по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы

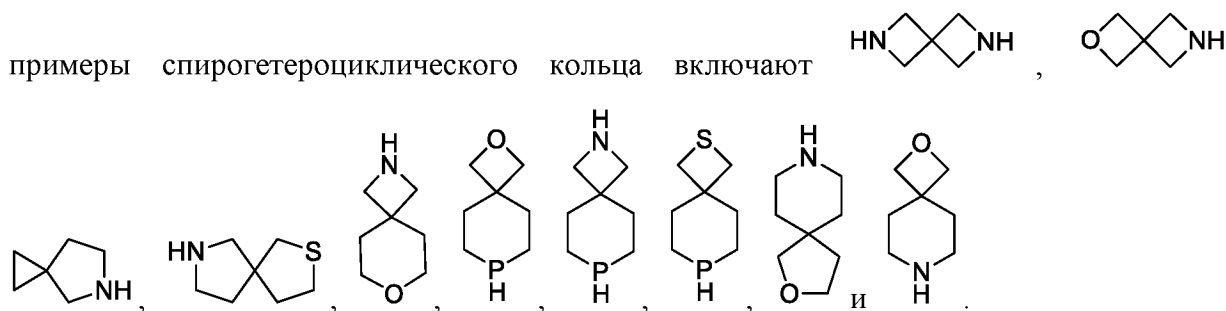
представляют собой С и имеют по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительно гетероарил имеет одно 5-8-членное кольцо или представляет собой множество конденсированных колец, содержащих 6-14 атомов в кольце, в частности 6-10 атомов в кольце. Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазилил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и тому подобное.

Термин «конденсированное кольцо» относится к 7-20-членному полностью углеродному полициклическому кольцу, в котором два кольца в системе совместно используют два соседних атома углерода, причем по меньшей мере одно кольцо имеет полностью сопряженную π -электронную систему, и оно не является ароматическим в целом. В зависимости от количества образованных колец конденсированное кольцо может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим конденсированным кольцом, предпочтительно бициклическим или трициклическим конденсированным кольцом и более предпочтительно 6-членным/6-членным или 5-членным/6-членным бициклическим конденсированным кольцом. Неограничивающие

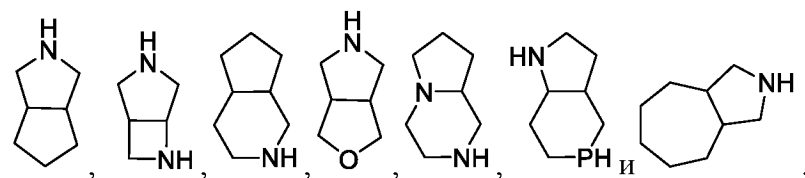


Термин «спирогетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному 5-20-членному полициклическому кольцу, в котором моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спироатомом), где один или более кольцевых атомов в полициклическом кольце выбраны из гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома) серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Спирогетероциклоалкил предпочтительно представляет собой 6-14-членное полициклическое кольцо и более предпочтительно 6-10-членное полициклическое кольцо. В зависимости от количества спироатомов, общих для колец, спирогетероциклическое кольцо может быть моноспирогетероциклическим кольцом, биспирогетероциклическим кольцом или полиспирогетероциклическим кольцом, предпочтительно моноспирогетероциклическим кольцом или биспирогетероциклическим кольцом, и более предпочтительно 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным моноспирогетероциклическим кольцом. Неограничивающие

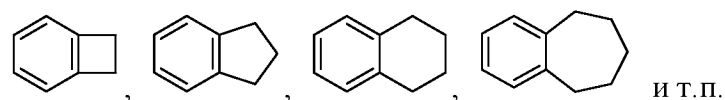
примеры спирогетероциклического кольца включают



Термин «конденсированный гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному полициклическому кольцу, содержащему от 5 до 20 атомов в кольце, причем два кольца имеют общие 2 атома в кольце, причем один или более атомов в кольце в полициклическом кольце выбраны из гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома) серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Конденсированный гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой 6-14-членное полициклическое кольцо и более предпочтительно 6-10-членное полициклическое кольцо. В зависимости от количества образованных колец, конденсированный гетероциклоалкил может быть бициклическим, трициклическим или полициклическим мостиковым гетероциклическим кольцом, предпочтительно бициклическим мостиковым гетероциклическим кольцом. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклического кольца включают:



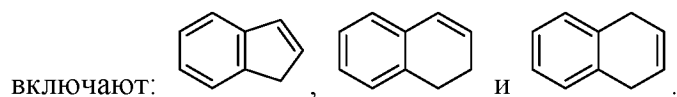
Термин «бензоциклоалкил» относится к фенильному кольцу, слитому с циклоалкильной группой (т.е. фенильное кольцо и циклоалкильная группа имеют два общих атома углерода). Неограничивающие примеры бензоциклоалкила включают:



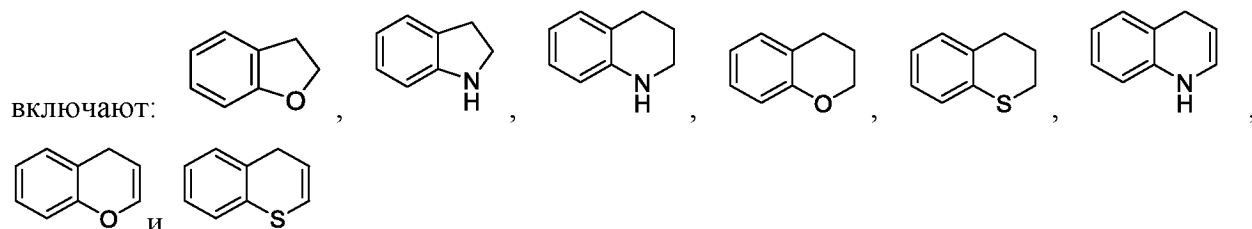
Термин «циклоалкенил» относится к ненасыщенному углеродному кольцу, которое содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и не содержит какой-либо углерод-углеродной тройной связи, и может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Неограничивающие примеры циклоалкенила включают: циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогексадиенил.

Термин «бензоциклоалкенил» относится к фенильному кольцу, слитому с циклоалкенильной группой (т.е. фенильное кольцо и циклоалкенильная группа имеют два

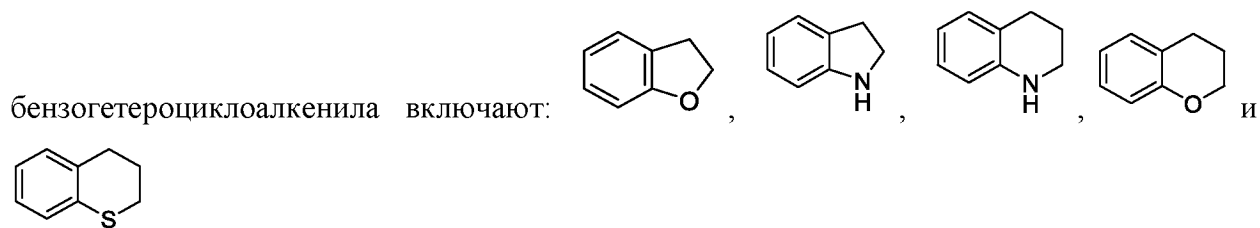
общих соседних атома углерода). Неограничивающие примеры бензоциклоалкенила



Термин «бензогетероциклил» относится к фенильному кольцу, слитому с гетероциклильной группой (т.е. фенильное кольцо и гетероциклильная группа имеют два общих соседних атома углерода). Неограничивающие примеры бензогетероциклила

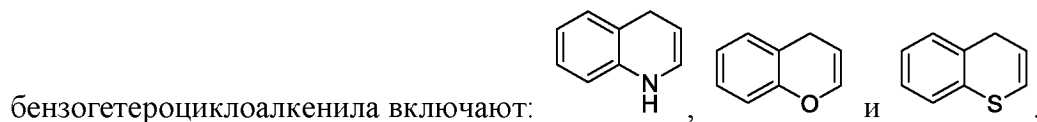


Термин «бензогетероциклоалкил» относится к фенильному кольцу, слитому с гетероциклоалкильной группой (т.е. фенильное кольцо и гетероциклоалкильная группа имеют два общих атома углерода). Неограничивающие примеры



Термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенной циклической группе, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или углерод-азотную двойную связь, и может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода, фосфора и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклоалкенила включают: 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2-дигидропиридинил, 1,4-дигидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинил, 3-пирролинил, 3,4-дигидро-2Н-пиран, дигидрофуранил, дигидротииенил и тиопиранил.

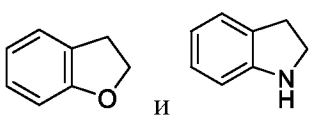
Термин «бензогетероциклоалкенил» относится к фенильному кольцу, слитому с гетероциклоалкенильной группой (т.е. фенильное кольцо и гетероциклоалкенильная группа имеют два общих смежных атома углерода). Неограничивающие примеры



Термин «конденсированное гетероциклическое кольцо» относится к

7-20-членному полициклическому кольцу, в котором два кольца в системе имеют два общих атома, при этом по меньшей мере один кольцевой атом выбран из группы, состоящей из N, O и S, а остальные атомы кольца представляют собой C, и по меньшей мере одно кольцо имеет полностью сопряженную π -электронную систему, и в целом оно не является ароматическим. В зависимости от количества образованных колец, конденсированное гетероциклическое кольцо может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим конденсированным кольцом, предпочтительно бициклическим или трициклическим конденсированным кольцом и более предпочтительно 6-членным/6-членным или 5-членным/6-членным бициклическим конденсированным кольцом. Неограничивающие примеры конденсированного

гетероциклического кольца включают:



Термин «лечить» или «лечение» означает введение соединения или композиции, описанного в настоящем документе, для облегчения или устранения заболевания, или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включает:

- (i) подавление заболевания или болезненного состояния, т.е. остановку его прогрессирования; и
- (ii) облегчение заболевания или болезненного состояния, т.е. вызывание его регрессии.

Термин «предотвратить» или «профилактика» означает введение соединения или композиции, описанных в настоящем документе, для предотвращения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включает: предотвращение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано.

Термин «терапевтически или профилактически эффективное количество» относится к количеству соединения, раскрытого в настоящем документе, для (i) лечения или предотвращения конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе; (ii) облегчение, ослабление или устранение одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящем документе, или (iii) предотвращение или задержку появления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. Количество соединения по настоящей заявке, составляющее «терапевтически эффективное количество», варьируется в зависимости от соединения,

состояния заболевания и его тяжести, пути введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть определено обычным путем, специалистами в данной области техники в соответствии с их знаниями и настоящим изобретением.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем, или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемая соль, например, может быть солью металла, солью аммония, солью, образованной органическим основанием, солью, образованной неорганической кислотой, солью, образованной органической кислотой, солью, образованной основной или кислой аминокислотой и тому подобное.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более соединений, или их солей, раскрытых в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения соединения органическому объекту.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к тем вспомогательным веществам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на органический объект и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники, например, углевод, воск, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильный или гидрофобный материал, желатин, масло, растворитель или вода.

Слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать в открытом, неисключительном смысле, то есть «включая, но не ограничиваясь этим».

Если не указано иное, термины в единственном числе считаются включающими множественное число и наоборот. Если не указано иное, слово в единственном числе относится к «по меньшей мере одному». Если не указано иное, использование «или» означает «и/или».

Соединение, описанное в настоящем документе, может демонстрировать специфическую геометрическую изомерию или стереоизомерию. В настоящем описании рассматриваются все такие соединения, включая цис и транс изомеры, (–)- и

(+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомером или диастереоизомером, все из которых входят в объем настоящего изобретения. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, «(D)» или «(+)» представляет собой правовращение, «(L)» или «(-)» представляет собой левовращение, а «(DL)» или «(±)» представляет собой рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидно-штриховой связью (), а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой штриховой связью ().

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D и L-изомеры могут быть получены хиральным синтезом или хиральными реагентами, или другими обычными способами. Если необходимо получить один энантиомер определенного соединения, описанного в настоящем документе, желаемый чистый энантиомер можно получить путем асимметрического синтеза или дериватизации с использованием хиральной добавки, причем полученную смесь диастереоизомеров разделяют и вспомогательную группу отщепляют. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение приводят в контакт с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которую затем подвергают разделению диастереоизомеров обычными способами данной области техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в сочетании с химической дериватизацией (например, карбаматом, полученным из аминов).

Настоящая заявка также включает соединения, меченные изотопами, которые идентичны соединениям, указанным в данном документе, но имеют один или более атомов, замененных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые в данном документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F ,

^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Определенные изотопно-меченые соединения, раскрытые в настоящем документе (например, соединения, меченные ^3H и ^{14}C), можно использовать для анализа соединений и/или распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т. е. ^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F могут быть использованы в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения заполнения субстрата. Соединения, меченные изотопами, раскрытые в настоящем документе, обычно могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных описанным на схемах и/или примерах ниже, при замене реагента, не меченого изотопом, реагентом, меченым изотопом.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например, ^2H и D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозы) в результате большей метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях, когда замещение дейтерия может быть частичным или полным, причем частичное замещение дейтерием относится к замещению по меньшей мере одного водорода по меньшей мере одним дейтерием.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть приготовлена путем объединения соединения, описанного в настоящем документе, с подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и может быть приготовлена, например, в виде твердого, полутвердого, жидкого или газообразного состава, такого как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранулы, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекция, ингалянт, гель, микросфера и аэрозоль.

Типичные способы введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции по настоящей заявке включают, но не ограничиваются ими, пероральное, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение.

Фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, взбалтывание, эмульгирование и лиофилизация.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представлена в

пероральной форме. Фармацевтическая композиция для перорального введения может быть составлена путем смешивания активных соединений с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, хорошо известными в данной области техники. Эти вспомогательные вещества позволяют изготавливать соединения, описанные в данном документе, в виде таблеток, пилюль, пастилок, драже, капсул, жидкостей, гелей, взвесей, суспензий и т.д. для перорального введения пациенту.

Твердая композиция для перорального применения может быть приготовлена обычным смешиванием, наполнением или таблетированием. Например, ее можно получить следующим способом: смешивание активных соединений с твердыми вспомогательными веществами, необязательное измельчение полученной смеси, добавление дополнительных подходящих вспомогательных веществ при необходимости и переработка смеси в гранулы для получения сердцевинных частей таблеток или драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими: связующие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, подсластители или вкусовые добавки и т.п.

Фармацевтические композиции также могут подходить для парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в подходящих стандартных лекарственных формах.

Во всех способах введения соединения общей формулы I, описанных в данном документе, вводимая суточная доза составляет от 0,01 до 200 мг/кг массы тела, вводимая в виде индивидуальных или разделенных доз.

Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными синтетическими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты реализации, перечисленные ниже, варианты реализации, образованные их комбинациями с другими методами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, примеры настоящей заявки.

Химические реакции раскрытых в данном документе вариантов реализации осуществляют в надлежащем растворителе, который должен быть подходящим для химических изменений в настоящей заявке, а также требуемых реагентов и материалов. Для того чтобы получить описанные в данном документе соединения, специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбрать процедуру синтеза или схему реакции на основе существующих вариантов реализации.

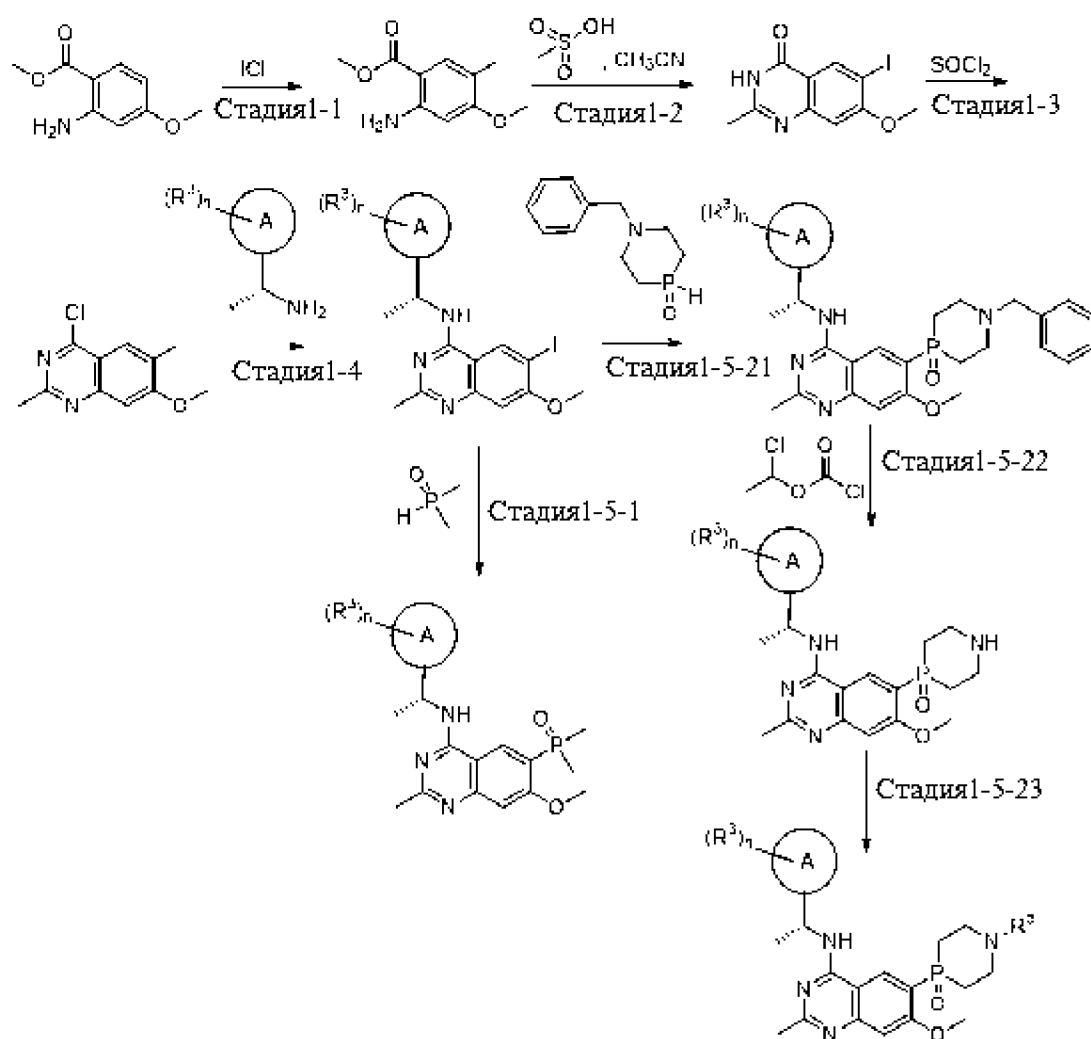
Важным соображением при планировании пути синтеза в данной области техники

является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, амино в настоящей заявке). Например, можно сделать ссылку на Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Все ссылки, цитируемые в данном документе, полностью включены в качестве ссылки.

Все патенты, патентные заявки и другие указанные публикации явным образом включены в настоящий документ посредством ссылки для целей описания и раскрытия. Эти публикации предоставлены исключительно потому, что они были раскрыты до даты подачи настоящей заявки. Все заявления относительно дат этих документов или описание содержания этих документов основаны на информации, доступной заявителю, и не являются признанием правильности дат или содержания этих документов. Кроме того, в любой стране или регионе любая ссылка на эти публикации в данном документе не должна рассматриваться как признание того, что публикации являются частью общепризнанных знаний в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации соединения по настоящей заявке могут быть получены специалистами в области органического синтеза следующими способами:

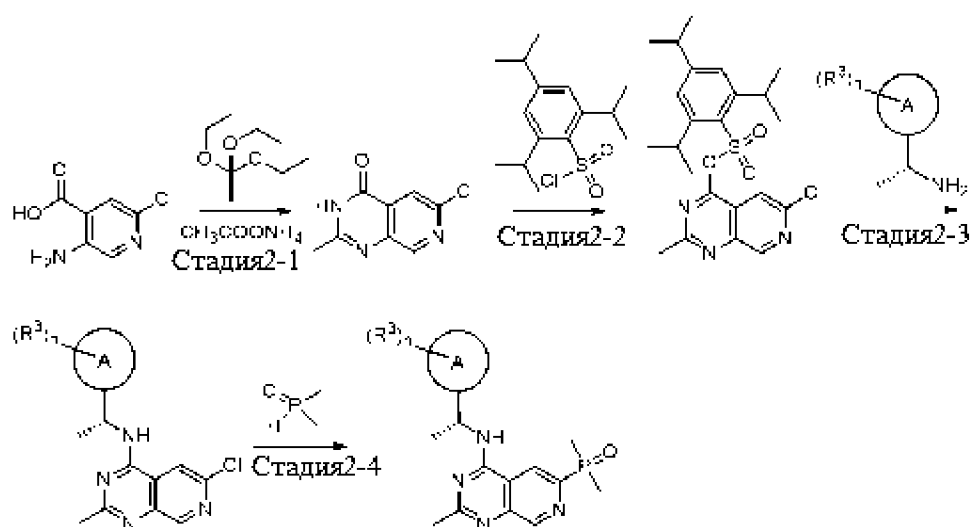
Путь I:



где,

кольцо A, R^3 , R^4 и n являются такими, как определено выше.

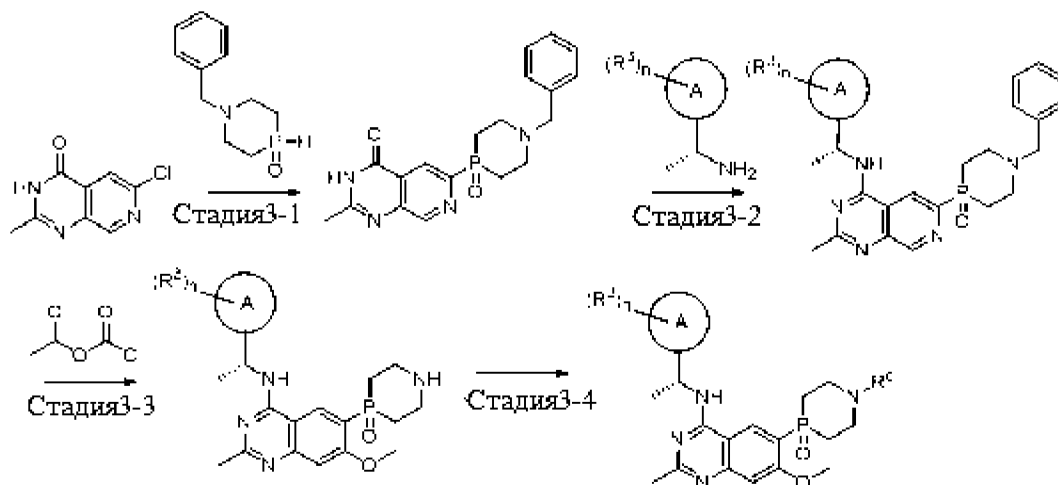
Путь II:



где,

кольцо A, R^3 и n являются такими, как определено выше.

Путь III:



где,

кольцо A, R^3 и n являются такими, как определено выше.

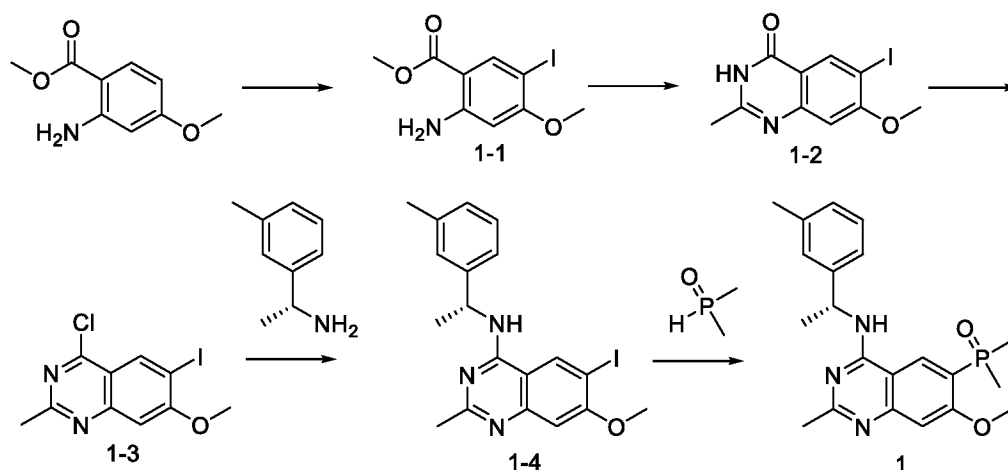
В настоящей заявке используются следующие сокращения:

PBS для эмбриональной бычьей сыворотки; ФСБ для фосфатно-солевого буфера; PBST для фосфатно-солевого буфера с Tween; BSA для бычьего сывороточного альбумина; GAPDH для глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы; ДМСО для диметилсульфоксида; DTT для дитиотреитола; и HTRF для гомогенной флуоресценции с временным разрешением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для ясности настоящая заявка далее описывается следующими примерами, которые, однако, не предназначены для ограничения объема данного изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные примеры настоящего изобретения могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Все реагенты коммерчески доступны и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Пример 1: Получение соединения 1



Стадия А: Получение соединения 1-1

Метил 2-амино-4-метоксибензоата (4 г) и безводный этанол (16 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 250 мл. К смеси добавляли воду (28 мл) и концентрированную соляную кислоту (7 мл) при перемешивании при комнатной температуре, охлаждали до 0 °С на ледяной бане при механическом перемешивании и медленно добавляли раствор монохлорида йода (3,58 г) в концентрированной соляной кислоте (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и затем перемешивали для приведения в контакт в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду (100 мл), интенсивно перемешивали в течение 5 мин и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали водой (20 мл). Твердое вещество собирали и суспендировали с петролевым эфиром (50 мл) с получением 6,45 г соединения 1-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 307,81$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,99 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).

Стадия В: Получение соединения 1-2

Последовательно добавляли соединение 1-1 (15 г), полученное на стадии А, ацетонитрил (100 г) и метансульфоновую кислоту (37,6 г) в герметичную колбу объемом 350 мл. Реакционную колбу помещали на масляную баню при 120 °С и перемешивали для приведения в контакт в течение 6 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и к остатку твердого вещества добавляли воду (150 мл). Смесь энергично перемешивали, добавляли 2,5 М водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до щелочного и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали большим количеством воды. Твердое вещество собирали, сушили и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролевый эфир:этилацетат = 1:2) с получением 5,9 г соединения 1-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 316,79$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Стадия С: Получение соединения 1-3

В трехгорлую колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение 1-2 (1 г), полученное на стадии В, и хлороформ (10 мл). К смеси последовательно добавляли тионилхлорид (2,94 г) и две капли N,N-диметилформамида при перемешивании при комнатной температуре. Реакционный раствор нагревали до 70 °С и перемешивали для реакции в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха и к остатку добавляли воду (40 мл) и дихлорметан (50 мл). К смеси добавляли по каплям насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при интенсивном перемешивании и рН доводили до слабощелочного. Реакционный раствор отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали под вакуумом. Остаток концентрировали и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 90:10) с получением 0,41 г соединения 1-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 334,77$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

Стадия D: Получение соединения 1-4

В одnogорлую колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение 1-3 (200 мг), полученное на стадии С, (R)-1-(m-толил)этан-1-амин (98 мг), N,N-диизопропилэтиламин (129 мг) и 1,4-диоксан (2 мл). Смесь нагревали до 100 °С в атмосфере азота и перемешивали для приведения в контакт в течение 5 часов. Реакцию останавливали и реакционный раствор концентрировали досуха. Остаток растворяют в дихлорметане (20 мл), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, 1 М соляной кислотой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением 160 мг соединения 1-4.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 434,00$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 – 7,16 (м, 3H), 7,05-7,03 (м, 2H), 5,58 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,54 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия E: Получение соединения 1

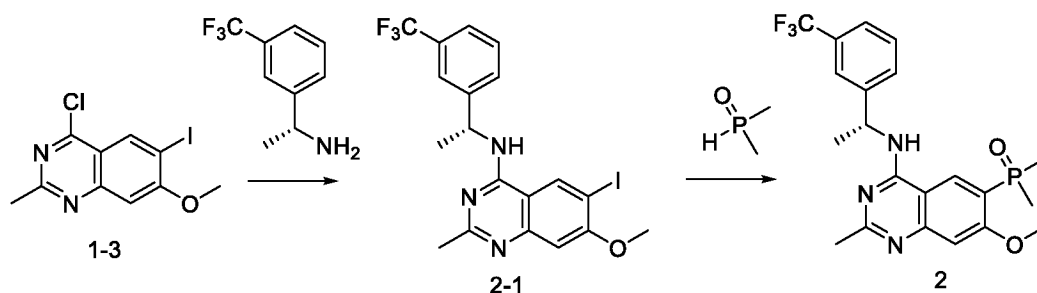
В герметичную пробирку объемом 15 мл добавляли соединение 1-4 (0,09 г),

полученное на стадии D, диметилфосфиноксид (0,017 г), триэтиламин (0,032 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (6,13 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (4,85 мг) и 1,4-диоксан (2 мл). Реакционный раствор нагревали до 120 °С на масляной бане в атмосфере азота и перемешивали для реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали под вакуумом. Фильтрат концентрировали досуха, остаток очищали колоночной хроматографией C18 (120 г) (40% ацетонитрил + 60% вода) с получением 58,5 мг соединения 1.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 384,1855$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,67 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,60 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 2: Получение соединения 2



Стадия А: Получение соединения 2-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 2-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с (R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 487,94$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,62 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,60 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

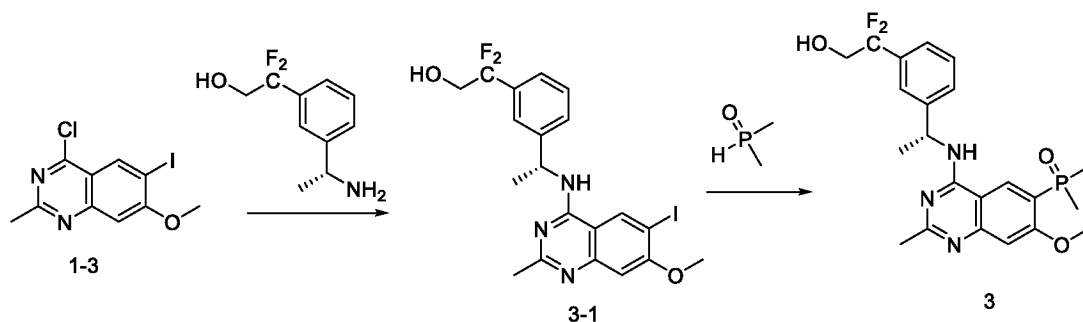
Стадия В: Получение соединения 2

Соединение 2 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 438,1599$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,70 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,66 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 3: Получение соединения 3



Стадия А: Получение соединения 3-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 3-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с (R)-2-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-олом.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 499,95$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (тд, $J = 14,2, 6,3$ Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,58 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

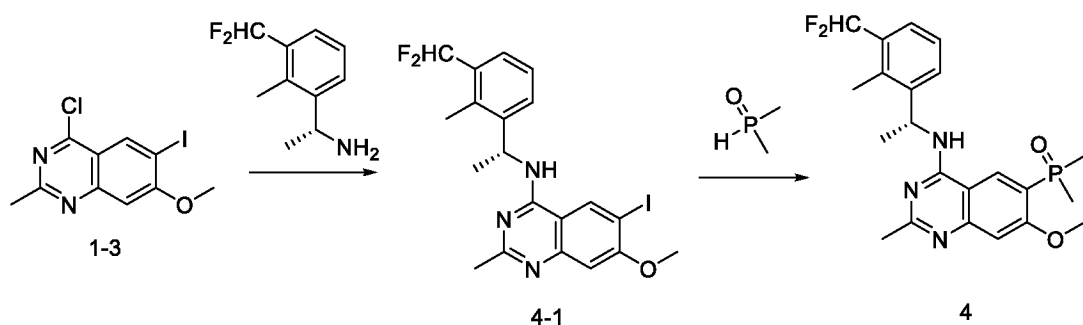
Стадия В: Получение соединения 3

Соединение 3 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 450,1728$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,75 – 5,64 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,88 (тд, $J = 14,1, 4,3$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 4: Получение соединения 4



Стадия А: Получение соединения 4-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 4-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с

(R)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этан-1-амином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 484,4$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J = 13,8, 6,1$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,73 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,52 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

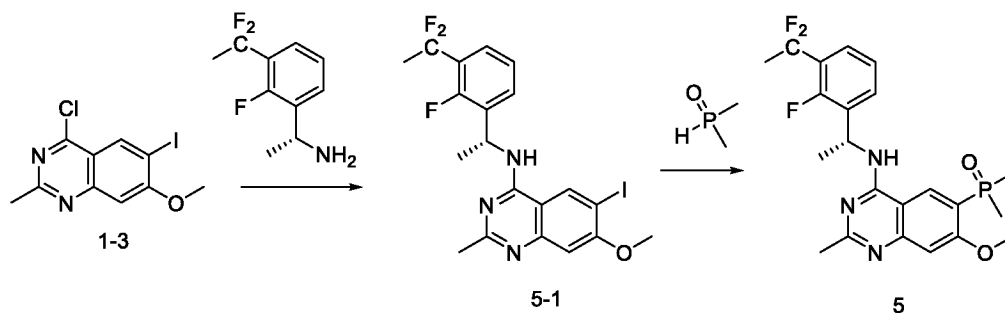
Стадия В: Получение соединения 4

Соединение 4 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 434,17$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,85 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,54 (д, $J = 2,2$ Гц, 6H), 1,79 (дд, $J = 13,9, 2,7$ Гц, 6H), 1,60 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 5: Получение соединения 5



Стадия А: Получение соединения 5-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 5-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с (R)-1-(3-(1,1-дифторэтил)-2-фторфенил)этаном-1-амином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 502,25$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (с, 1H), 7,50 – 7,41 (м, 2H), 7,14 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,88 – 5,68 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,02 (тд, $J = 1,1, 18,6$ Гц, 3H), 1,70 (с, 3H).

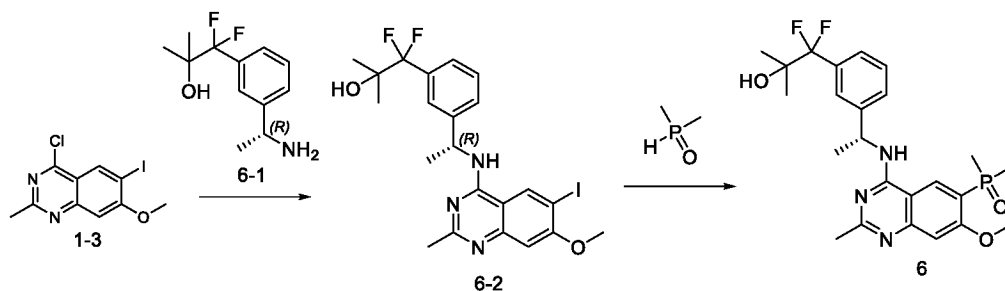
Стадия В: Получение соединения 5

Соединение 5 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

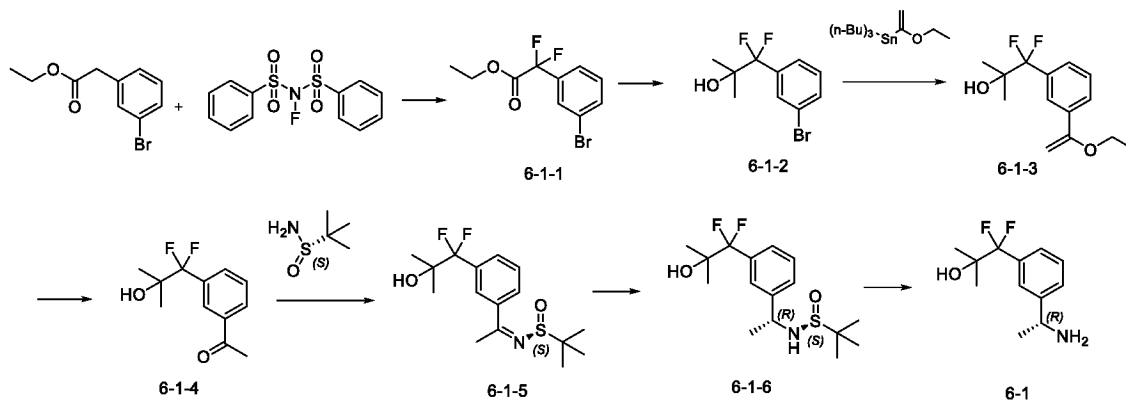
МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 452,5$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 7,51 – 7,46 (м, 1H), 7,43 (тд, $J = 1,7, 7,5$ Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (м, 2H), 6,44 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,85 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,07 – 1,97 (м, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,66 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 6: Получение соединения 6



Стадия А: Получение соединения 6-1



Стадия а: Получение соединения 6-1-1

Этил-2-(3-бромфенил)ацетат (10 г) и безводный тетрагидрофуран (100 мл) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 250 мл. Смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. К реакционному раствору по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (103 мл, 1 моль/л). Реакционный раствор приводили в контакт в течение 30 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем к реакционной системе медленно по каплям добавляли раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (25,9 г) в безводном тетрагидрофуране (50 мл). После завершения добавления реакционную систему нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали для приведения в контакт в течение 2 часов. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и энергично перемешивали, затем дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл), сушили на роторном испарителе и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 97:3) с получением 10,1 г соединения 6-1-1.

^{19}F -ЯМР (471 МГц, Метанол- d_4) δ -105,17 -105,60 (м).

^1H -ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,76 – 7,69 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 4,31 (м, 2H), 1,28 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия b: Получение соединения 6-1-2

Соединение 6-1-1 (9 г), полученное на стадии а, и безводный тетрагидрофуран

(200 мл) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 500 мл. Смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. К реакционному раствору по каплям медленно добавляли бромид метилмагния (22 мл, 3 моль/л). После завершения добавления реакционный раствор нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и затем перемешивали для приведения в контакт в течение 1 часа. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и энергично перемешивали, а затем дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, один раз промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и сушили на роторном испарителе, получая 7,0 г соединения 6-1-2.

Стадия с: Получение соединения 6-1-3

В трехгорлую колбу объемом 250 мл добавляли соединение 6-1-2 (6,8 г), полученное на стадии b, 1,4-диоксан (150 мл), трибутил(1-этоксиэтиленолово (18,53 г), бис(трифенилфосфин)дихлорид палладия(II) (1,811 г) и триэтиламин (7,77 г). Смесь нагревали до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ на масляной бане в атмосфере азота и приводили в контакт в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали и сушили на роторном испарителе, получая 20,0 г соединения 6-1-3.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$): $m/z = 257,1$.

Стадия d: Получение соединения 6-1-4

В одnogорлую колбу вместимостью 250 мл добавляли соединение 6-1-3 (20 г), полученное на стадии с, тетрагидрофуран (20 мл) и разбавленную соляную кислоту (19 мл, 4 моль/л). Смесь приводили в контакт при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и энергично перемешивали, затем один раз экстрагировали этилацетатом (100 мл), сушили на роторном испарителе и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением 3,3 г соединения 6-1-4.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$): $m/z = 229,1$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 – 8,04 (м, 1H), 8,02 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,79 – 7,69 (м, 1H), 7,63 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,18 (д, $J = 1,5$ Гц, 6H).

Стадия e: Получение соединения 6-1-5

В трехгорлую колбу вместимостью 100 мл добавляли соединение 6-1-4 (3 г), полученное на стадии d, тетрагидрофуран (30 мл), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,390 г) и тетраэтилтитанат (8,99 г). Смесь нагревали до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ на масляной бане в атмосфере азота и приводили в контакт в течение 4,5 часов. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (50 мл), энергично перемешивали и фильтровали.

Осадок на фильтре трижды промывали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили на роторном испарителе и подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением 4,2 г соединения 6-1-5.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 332,2$.

1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,75 – 7,650 (м, 1H), 7,55 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,28 – 1,23 (м, 6H).

Стадия f: Получение соединения 6-1-6

Соединение 6-1-5 (4,2 г), полученное на стадии e, и безводный тетрагидрофуран (40 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 100 мл. Реакционную систему охлаждали до $-78^\circ C$ и по каплям добавляли три-втор-бутилборгидрид лития (28,4 мл, 1 моль/л). Смесь перемешивали для приведения в контакт в течение 2 ч при $-78^\circ C$. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), энергично перемешивали в течение 2 мин, нагревали до комнатной температуры и оставляли стоять для отделения органической фазы. Отделенную органическую фазу сушили на роторном испарителе и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 98:2) с получением 2,5 г соединения 6-1-6.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 334,0$.

1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,53 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 3H), 4,59 – 4,49 (м, 1H), 1,55 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J = 1,2$ Гц, 6H), 1,20 (с, 9H).

Стадия g: Получение соединения 6-1

Соединение 6-1-6 (2,3 г), полученное на стадии e, и раствор 1,4-диоксана в соляной кислоте (8 мл, 4 моль/л) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл. Смесь приводили в контакт при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор сушили на роторном испарителе, получая 2,0 г соединения 6-1.

1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,54 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 1H), 1,66 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,26 (д, $J = 1,6$ Гц, 6H).

Стадия B: Получение соединения 6-2

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 6-2 получали приведением в контакт соединения 1-3 с соединением 6-1, полученным на стадии A.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 527,98$.

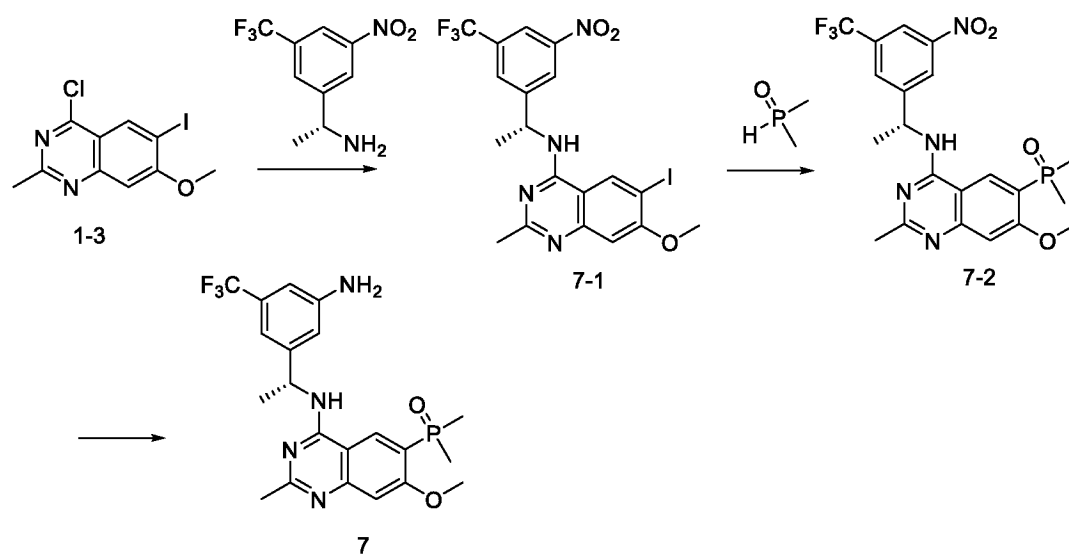
Стадия С: Получение соединения 6

Соединение 6 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 478,09$.

1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,58 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (т, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,75 – 5,650 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,89 – 1,79 (м, 6H), 1,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,21 (с, 6H).

Пример 7: Получение соединения 7



Стадия А: Получение соединения 7-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 7-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с (R)-1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 532,89$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,65 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 7-2

Соединение 7-2 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 483,08$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,76-8,73 (м, 2H), 8,41-8,39 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,72 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J = 9,8$ Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,79 – 1,70 (м, 9H).

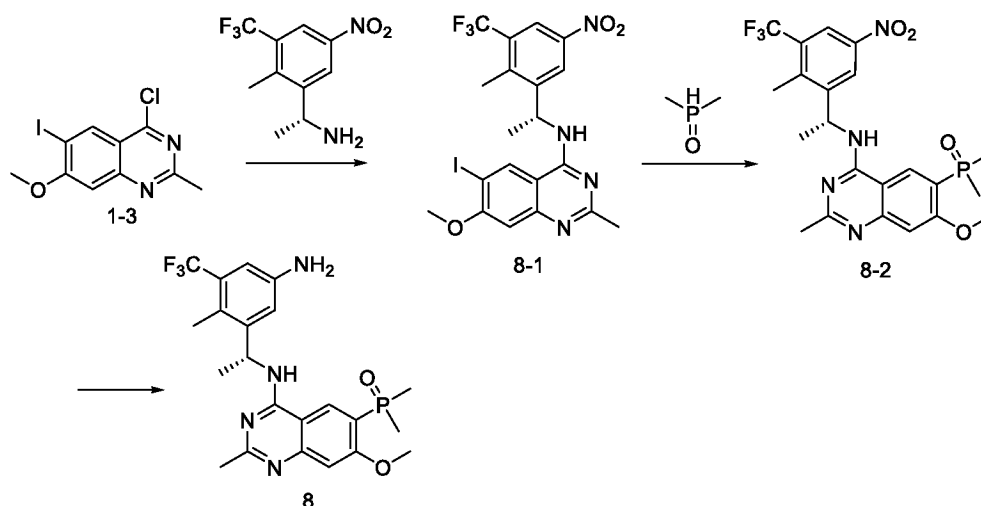
Стадия С: Получение соединения 7

В трехгорлую колбу объемом 50 мл добавляли соединение 7-2 (100 мг), полученное на стадии В, тетрагидрофуран (15 мл) и воду (5,00 мл). В смесь добавляли хлорид аммония (444 мг) и порошок цинка (203 мг) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную колбу перемешивали для приведения в контакт в течение 5 ч при 70 °С на масляной бане. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (15 мл), экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:дихлорметан = 7:93) с получением 32 мг соединения 7.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 453,1675$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,62-5,59 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,79 (дд, $J = 13,8, 1,7$ Гц, 6H), 1,61 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 8: Получение соединения 8



Стадия А: Получение соединения 8-1

Ссылаясь на процедуры стадии D в примере 1, соединение 8-1 получали приведением в контакт соединения 1-3 с (R)-1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 546,88$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,75 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 8-2

Соединение 8-2 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере

1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 497,08$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,80 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,86 (д, $J = 14,0$ Гц, 6H), 1,69 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

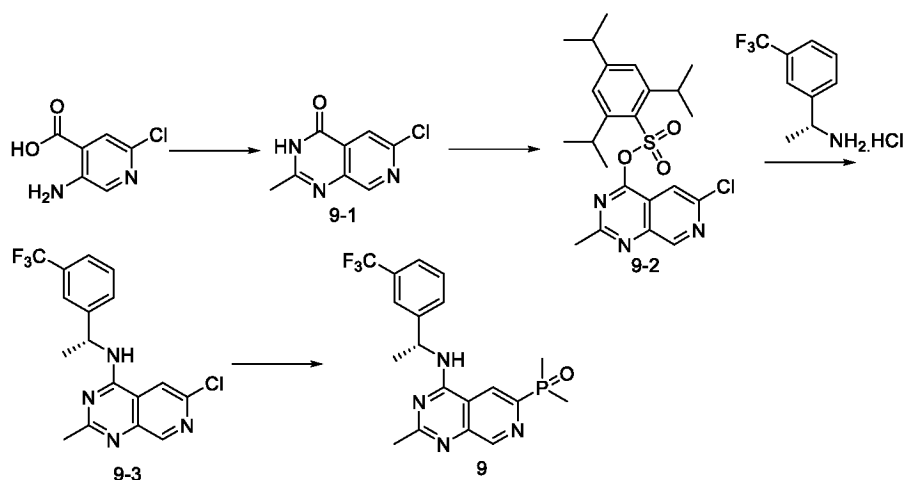
Стадия С: Получение соединения 8

В одnogорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли соединение 8-2 (0,16 г), полученное на стадии В, метанол (10 мл), воду (2 мл) и тетрагидроксидбор (0,231 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли раствор гидроксида натрия (0,129 г) в воде (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл), добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия для доведения рН до 7–8 и добавляли этилацетат (10 мл) для отделения органической фазы. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 120 мг соединения 8.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 467,16$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (с, 1H), 7,08 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,75 (кв., $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,86 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,45 (т, $J = 2,9$ Гц, 6H), 1,84 (дд, $J = 14,0, 4,3$ Гц, 6H), 1,59 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 9: Получение соединения 9



Стадия А: Получение соединения 9-1

В 500-мл герметичную колбу добавляли 5-амино-2-хлоризоникотиновую кислоту (15 г), ацетат аммония (67,0 г), триэтилортоацетат (141 г) и метанол (100 мл). Смесь перемешивали для приведения в контакт в течение 9 ч при 125 °С на масляной бане.

Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл), твердое вещество собирали и сушили, получая 8,1 г соединения 9-1.

МС (ЭСИ, $[M-H]^-$): $m/z = 194,1$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,79 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 2,38 (с, 3H).

Стадия В: Получение соединения 9-2

В одnogорлую колбу объемом 250 мл добавляли соединение 9-1 (10 г), полученное на стадии А, 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид (18,58 г), триэтиламин (15,52 г), 4-диметиламинопиридин (0,625 г) и дихлорметан (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали, реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 85:15) с получением 9,7 г соединения 9-2.

Стадия С: Получение соединения 9-3

В одnogорлую колбу объемом 25 мл добавляли соединение 9-2 (3 г), полученное на стадии В, гидрохлорид (R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (1,76 г), N,N-диизопропилэтиламин (2,52 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Смесь перемешивали для приведения в контакт в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию останавливали, реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл $\times$ 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 85:15) с получением 2,2 г соединения 9-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 367,26$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,87 – 8,80 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78-7,76 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 5,62 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,63 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 9

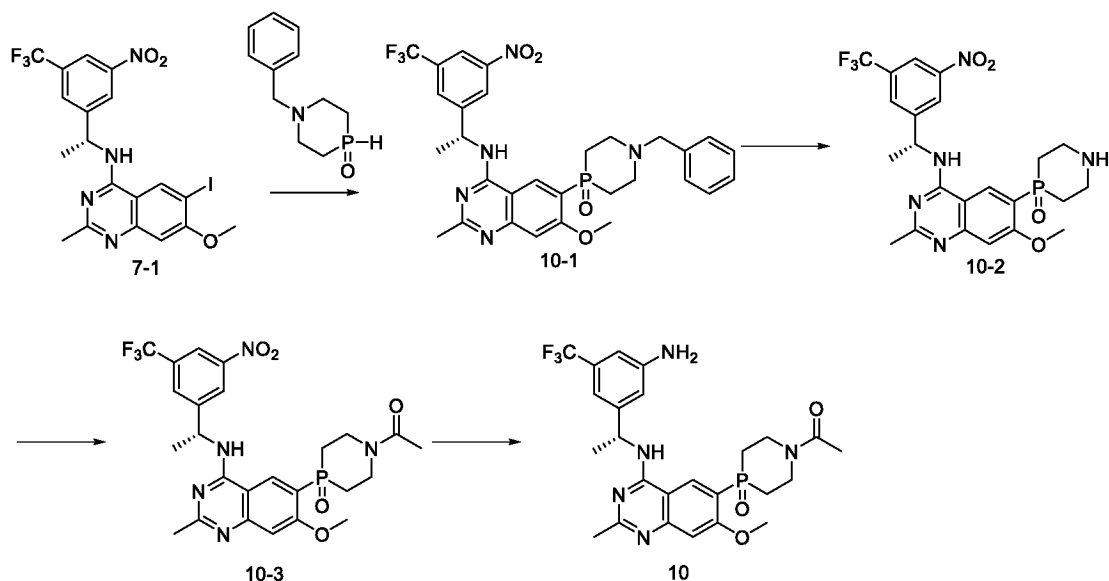
Соединение 9 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в примере 1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 409,4$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,93 (д, $J = 6,4$

Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,59 (д.т., J = 15,2, 7,7 Гц, 2H), 5,67 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,72 (д, J = 13,5 Гц, 6H), 1,64 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 10: Получение соединения 10



Стадия А: Получение соединения 10-1

В трехгорлую колбу объемом 25 мл добавляли соединение 7-1 (1,1 г), полученное на стадии А в примере 7, 1-бензил-1,4-азафосфан 4-оксид (0,441 г), триэтиламин (0,294 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,113 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,090 г) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для приведения в контакт в течение 1 ч при 100 °С в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали досуха и остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол = 95:5) с получением 0,94 г соединения 10-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 614,40$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,72 – 8,65 (м, 2H), 8,35-8,34 (м, 2H), 7,40 – 7,34 (м, 4H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,14 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,68 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,04-2,96 (м, 2H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,67 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 10-2

Соединение 10-1 (0,699 г), полученное на стадии А, и 1,2-дихлорэтан (10 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 25 мл. Смесь перемешивали на бане со льдом и водой, добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (0,195 г) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха. К

остатку добавляли метанол (5 мл), смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 15 мин. Реакционный раствор концентрировали досуха и остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол = 94:6) с получением 348 мг соединения 10-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 524,07$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8,85 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,71 – 8,65 (м, 2H), 8,35 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,68 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,20 – 3,06 (м, 4H), 2,42 – 2,30 (м, 5H), 1,80 – 1,70 (м, 2H), 1,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 10-3

В одnogорлую колбу объемом 10 мл добавляли соединение 10-2 (150 мг), полученное на стадии В, тетрагидрофуран (1 мл), триэтиламин (87 мг) и уксусный ангидрид (32,2 мг). Реакционный раствор перемешивали для приведения в контакт при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли воду (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, экстрагировали дихлорметаном (15 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 96:4) с получением 144 мг соединения 10-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 566,03$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8,91 (дд, $J = 7,2, 5,3$ Гц, 1H), 8,70 (дд, $J = 13,8, 5,1$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H), 4,46 (дд, $J = 25,9, 13,2$ Гц, 1H), 4,12 – 4,00 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,74-3,72 (м, 1H), 3,32 – 3,27 (м, 1H), 2,48 – 2,39 (м, 1H), 2,39 – 2,30 (м, 4H), 1,98 – 1,79 (м, 2H), 1,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 10

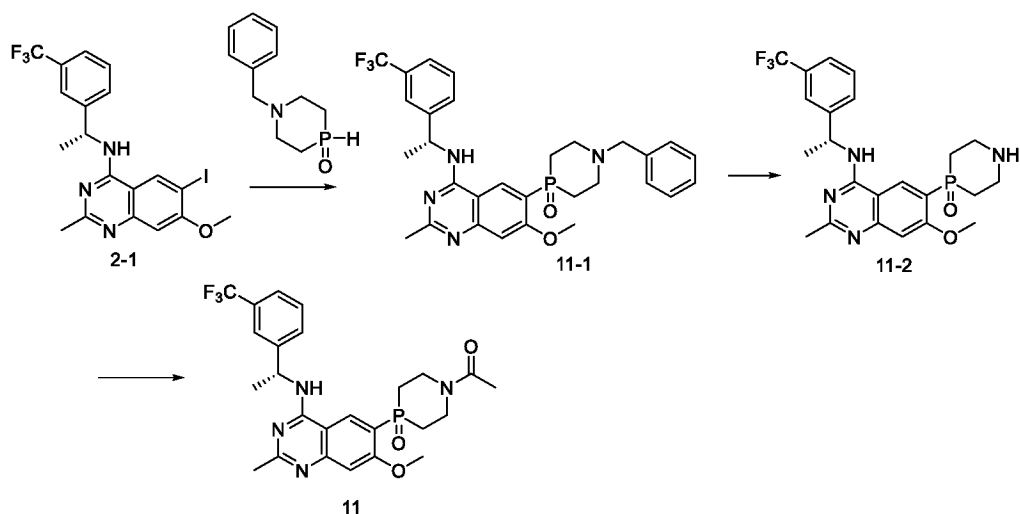
Соединение 10-3 (114 мг), полученное на стадии С, тетрагидрофуран (1,5 мл) и этанол (4,5 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 25 мл. К смеси добавляли дигидрат хлорида двухвалентного олова (182 мг) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную колбу перемешивали для приведения в контакт в течение 1 ч при 50 °С на масляной бане. Реакцию останавливали, реакционный раствор концентрировали досуха, разделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 94:6) с получением 89 мг соединения 10.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 536,2073$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8,76 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,61 – 5,50 (м, 3H), 4,45 – 4,30 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,77 – 3,67 (м, 1H), 3,40 – 3,35 (м, 1H), 2,48 – 2,29 (м,

5H), 2,12 (с, 3H), 2,03 – 1,81 (м, 2H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 11: Получение соединения 11



Стадия А: Получение соединения 11-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в примере 10, соединение 11-1 получали с использованием соединения 2-1, полученного на стадии А в примере 2.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 569,2283$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,39 – 7,34 (м, 4H), 7,31 – 7,24 (м, 1H), 7,13 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,66 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,00-2,92 (м, 2H), 2,85 (кв., J = 11,5 Гц, 2H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,82 (т, J = 16,1 Гц, 2H), 1,62 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 11-2

Соединение 11-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в примере 10.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 479,1814$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,11 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,67 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,17 – 3,06 (м, 4H), 2,43 – 2,34 (м, 5H), 1,79 (т, J = 16,1 Гц, 2H), 1,62 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

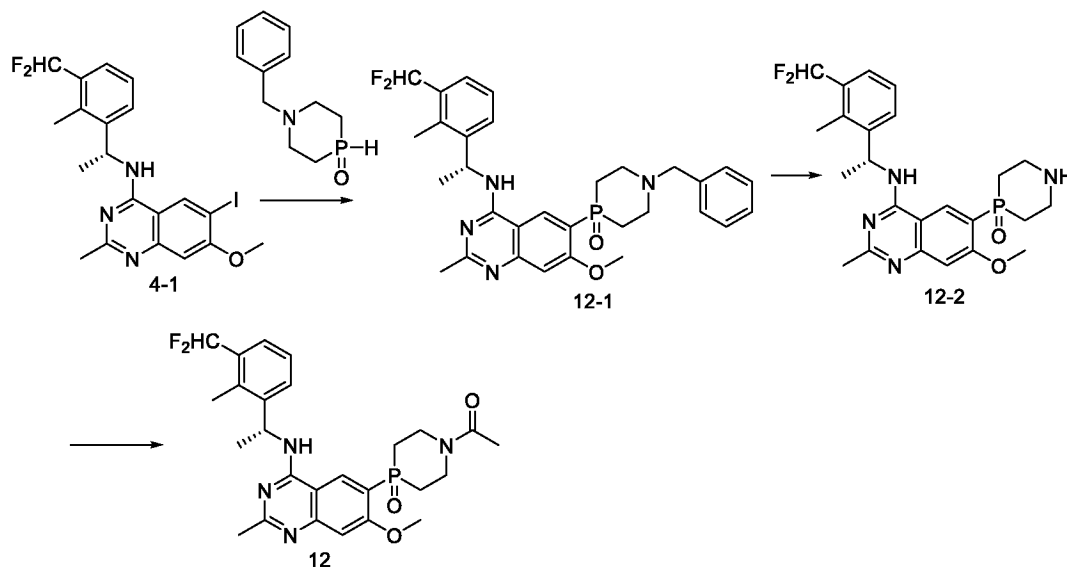
Стадия С: Получение соединения 11

Соединение 11 было получено в соответствии с процедурами стадии С в примере 10.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 521,1961$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (дд, $J = 7,6, 2,3$ Гц, 1H), 8,70 (дд, $J = 13,8, 3,5$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (м, 2H), 7,12 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,71 – 5,62 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,09 – 3,97 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,48 – 2,39 (м, 1H), 2,39 – 2,30 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 1,99 – 1,80 (м, 2H), 1,62 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 12: Получение соединения 12



Стадия А: Получение соединения 12-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в примере 10, соединение 12-1 получали с использованием соединения 4-1, полученного на стадии А в примере 4.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 565,55$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,73 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,41 – 7,33 (м, 5H), 7,33 – 7,20 (м, 3H), 7,11 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,80 – 5,73 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 2,91 (дд, $J = 56,9, 16,5$ Гц, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,49 – 2,43 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,84 (с, 2H), 1,54 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 12-2

Соединение 12-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в примере 10.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 475,18$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,34 – 7,18 (м, 2H), 7,13 – 7,06 (м, 1H), 5,76 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,17 – 3,06 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,43 – 2,36 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,77 (д, $J = 18,6$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

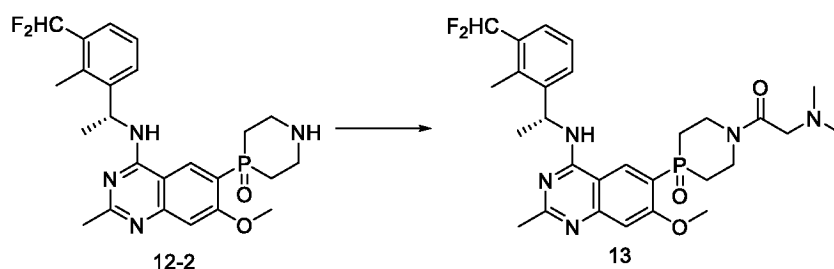
Стадия С: Получение соединения 12

Соединение 12 было получено в соответствии с процедурами стадии С в примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 517,12$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, $J = 14,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,46-6,45 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,91-3,88 (м, 1H), 2,54 (д, $J = 5,1$ Гц, 6H), 2,51 – 2,40 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 13: Получение соединения 13

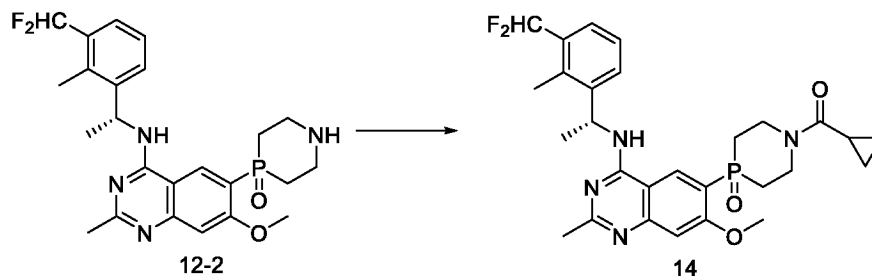


Ссылаясь на процедуры стадии С в примере 10, соединение 13 получают приведением в контакт соединения 12-2 с N,N-диметилглицином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 560,11$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 7,59 – 7,53 (м, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 7,09 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,61-6,56 (м, 1H), 5,89-5,82 (м, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,38 – 3,35 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,60 – 2,46 (м, 8H), 2,34 (с, 6H), 2,30-2,23 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 14: Получение соединения 14



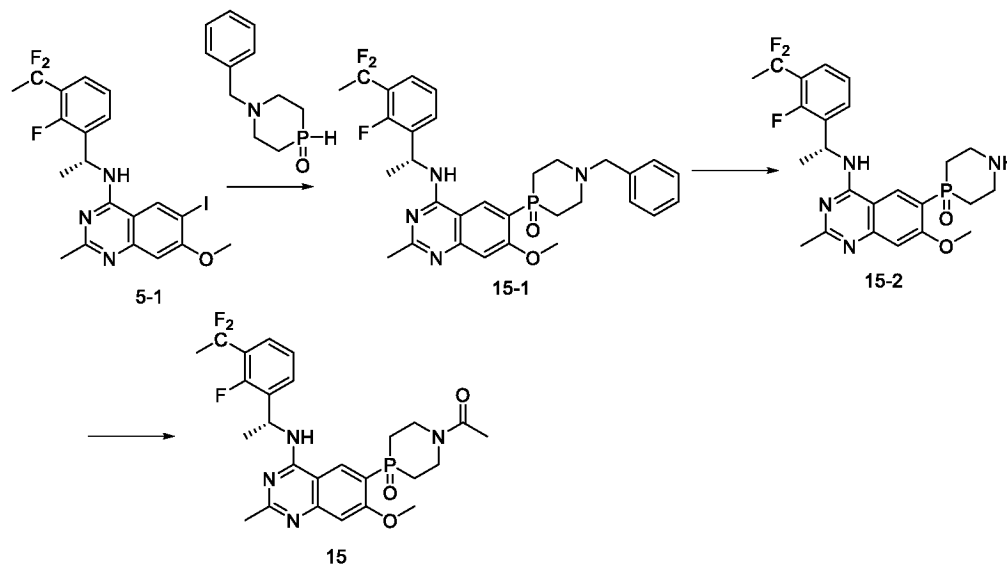
Ссылаясь на процедуры стадии С в примере 10, соединение 14 получали приведением в контакт соединения 12-2 с циклопропанкарбоновой кислотой.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 543,10$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, $J = 14,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 7,09 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H),

6,47-6,42 (м, 1H), 5,89 – 5,81 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,62 – 4,47 (м, 1H), 4,02 – 3,93 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,61 – 2,48 (м, 8H), 2,06 – 1,89 (м, 3H), 1,61 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,11-1,02 (м, 4H).

Пример 15: Получение соединения 15



Стадия А: Получение соединения 15-1

Соединение 15-1 было получено в соответствии с процедурами стадии А в примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 583,1$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (дд, $J = 3,6, 13,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (м, 4H), 7,31 – 7,27 (м, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 2H), 6,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,84 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 3,73 – 3,69 (м, 2H), 3,16 (дд, $J = 12,3, 29,5$ Гц, 2H), 2,99 (д.т., $J = 9,6, 19,6$ Гц, 2H), 2,62 (тд, $J = 6,0, 12,7, 13,2$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,02 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,78 (ддт, $J = 2,9, 14,8, 20,3$ Гц, 2H), 1,65 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 15-2

Соединение 15-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 493,08$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 7,52 – 7,47 (м, 1H), 7,42 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,84 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,40 (ддд, $J = 3,2, 9,3, 21,8$ Гц, 4H), 2,52 (с, 5H), 2,02 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,85 (ддт, $J = 2,8, 14,6, 20,0$ Гц, 2H), 1,66 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,34 – 1,20 (м, 1H).

Стадия С: Получение соединения 15

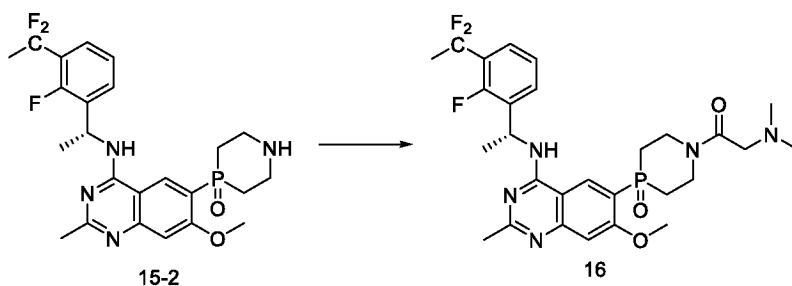
Соединение 15 было получено в соответствии с процедурами стадии С в примере

10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 535,13$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (дд, $J = 3,3, 14,2$ Гц, 1H), 7,49 (кв., $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 1H), 7,12 (дд, $J = 6,3, 11,4$ Гц, 2H), 6,65 (дд, $J = 4,3, 7,3$ Гц, 1H), 5,84 (пд, $J = 2,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J = 13,7, 28,7$ Гц, 1H), 4,20 – 4,08 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (дд, $J = 6,6, 13,9$ Гц, 1H), 3,36 (тд, $J = 6,6, 13,0$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J = 1,9$ Гц, 3H), 2,45 (дп, $J = 4,7, 13,9$ Гц, 1H), 2,23 (с, 4H), 2,02 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,97 – 1,82 (м, 2H), 1,67 (дд, $J = 1,7, 7,0$ Гц, 3H).

Пример 16: Получение соединения 16

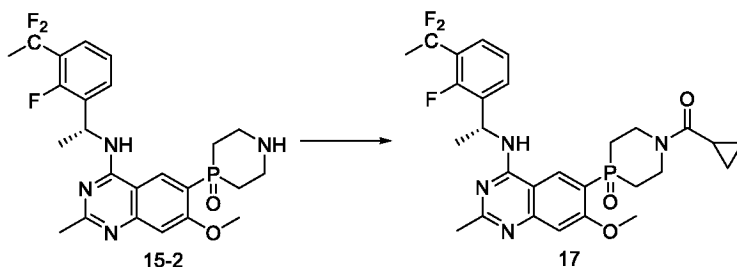


Ссылаясь на процедуры стадии С в примере 10, соединение 16 получают приведением в контакт соединения 15-2 с N,N-диметилглицином.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 578,14$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (дд, $J = 4,3, 14,2$ Гц, 1H), 7,49 (кв., $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 6,56 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,85 (тд, $J = 3,3, 7,1$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 13,6, 29,1$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J = 14,0, 27,4$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (тд, $J = 6,1, 13,3$ Гц, 1H), 3,40 – 3,32 (м, 2H), 3,09 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 2,58 – 2,49 (м, 5H), 2,35 (с, 6H), 2,02 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,88 (кв., $J = 12,4, 13,7$ Гц, 2H), 1,67 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 17: Получение соединения 17



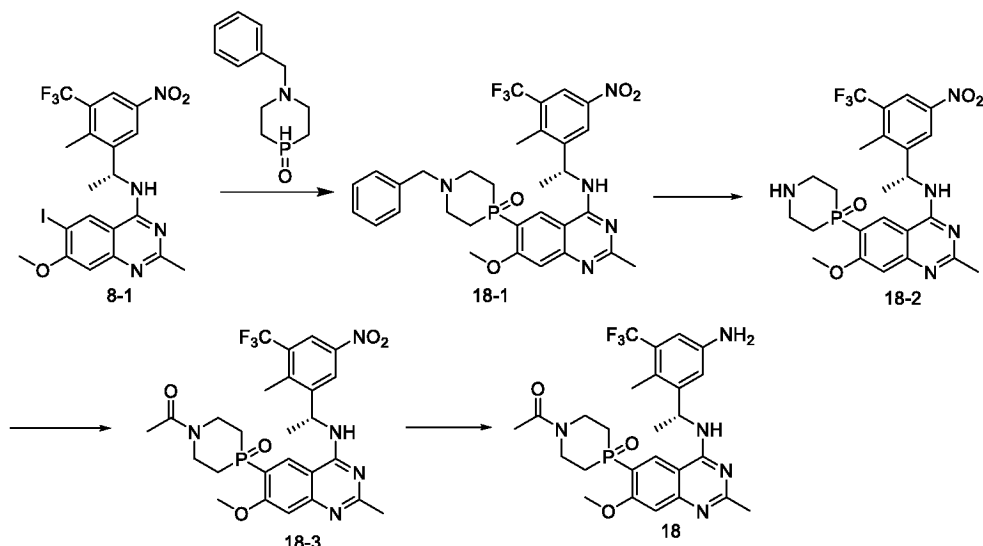
Ссылаясь на процедуры стадии С в примере 10, соединение 17 получали приведением в контакт соединения 15-2 с циклопропанкарбоновой кислотой.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 561,11$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 7,58 – 7,38 (м, 2H), 7,18 –

7,06 (м, 2H), 6,63 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,85 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,88 (дд, $J = 13,2, 28,4$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 15,2, 26,9$ Гц, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,61 – 2,54 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,86 (тт, $J = 4,5, 7,9$ Гц, 2H), 1,67 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,32 – 1,21 (м, 2H), 1,11 (с, 1H), 1,02 (с, 1H), 0,93 – 0,77 (м, 3H).

Пример 18: Получение соединения 18



Стадия А: Получение соединения 18-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в примере 10, соединение 18-1 получали с использованием соединения 8-1, полученного на стадии А в примере 8.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 628,18$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,65 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,34 (дд, $J = 12,5, 4,8$ Гц, 3H), 7,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,79 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,12 (дд, $J = 26,6, 12,6$ Гц, 2H), 3,02 – 2,90 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,73 – 2,61 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,04 (т, $J = 15,7$ Гц, 2H), 1,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 18-2

Соединение 18-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 538,09$.

Стадия С: Получение соединения 18-3

Соединение 18-3 было получено в соответствии с процедурами стадии С в примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 580,07$.

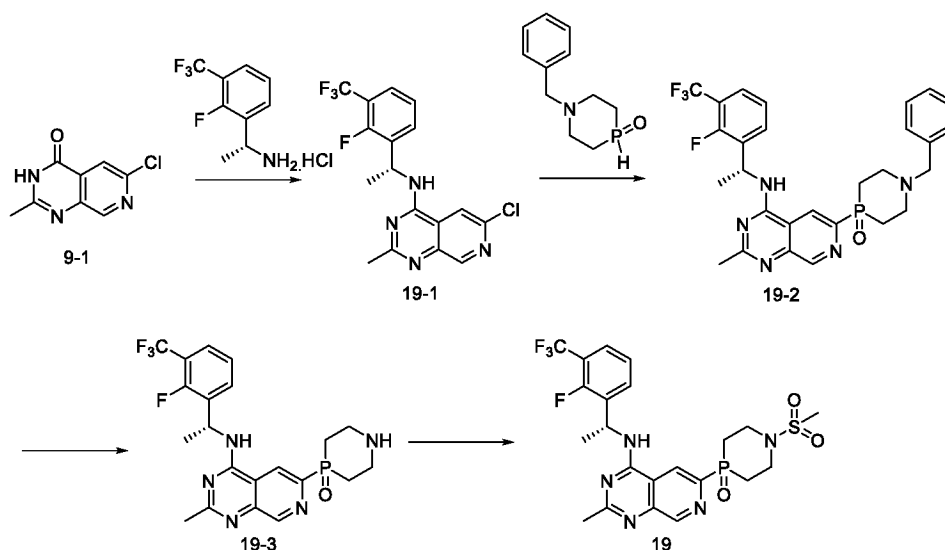
Стадия D: Получение соединения 18

Соединение 18 было получено в соответствии с процедурами стадии С в примере 8.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 550,09$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,62 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,76 (д.т., $J = 6,8, 5,0$ Гц, 1H), 4,86 (с, 3H), 4,70 – 4,54 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,87 (дд, $J = 23,5, 11,3$ Гц, 1H), 3,50 (дд, $J = 23,2, 12,5$ Гц, 1H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,44 (д, $J = 5,8$ Гц, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,16 – 1,99 (м, 2H), 1,59 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 19: Получение соединения 19



Стадия А: Получение соединения 19-1

В одnogорлую колбу емкостью 25 мл последовательно добавляли соединение 9-1 (0,13 г), N,N-диметилформамид (1,3 мл), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (0,45 г) и 1,8-диазабициклоундец-7-ен (0,152 г). К смешанному раствору по каплям добавляли смешанный раствор гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин (0,178 г) и 1,8-диазабициклоундек-7-ена (0,152 г) в N,N-диметилформамиде (1,3 мл) при перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 50 °С в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 70:30) с получением 0,14 г соединения 19-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 385,06$,

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,82 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,72 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,63 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 19-2

В пробирку для микроволнового нагрева объемом 10 мл добавляли соединение 19-1 (0,14 г), полученное на стадии А, 1-бензил-1,4-азафосфин-4-оксид (0,075 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,070 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,021 г, 0,036 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,017 г, 0,018 ммоль) и N,N-диметилформамид (3 мл). После продувки азотом реакционный раствор нагревали до 165 °С при мощности 150 Вт в микроволновом реакторе и позволяли реакции протекать в течение 50 мин. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении, фильтрат выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорометан:метанол = 97:3) с получением 0,15 г соединения 19-2.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 558,16$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,31 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,99 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,84 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,41 – 7,31 (м, 5H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 5,80 – 5,72 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,03 – 2,91 (м, 2H), 2,83 (кв., $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,45 – 2,32 (м, 5H), 1,92 (т, $J = 14,6$ Гц, 2H), 1,64 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 19-3

Соединение 19-2 (0,15 г), полученное на стадии В, и 1,2-дихлорэтан (14 мл) добавляли в одnogорлую колбу объемом 50 мл. К смеси добавляли по каплям 1-хлорэтилхлорформиат (0,077 г) на бане со льдом и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха, к остатку добавляли метанол (5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали досуха, получая 0,16 г соединения 19-3.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 468,13$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 9,75 – 9,44 (м, 2H), 9,38 (с, 1H), 8,04 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,50 – 7,27 (м, 2H), 5,96 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,53 – 2,41 (м, 4H), 1,74 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 19

Метансульфонилхлорид (0,043 г) добавляли по каплям к раствору соединения

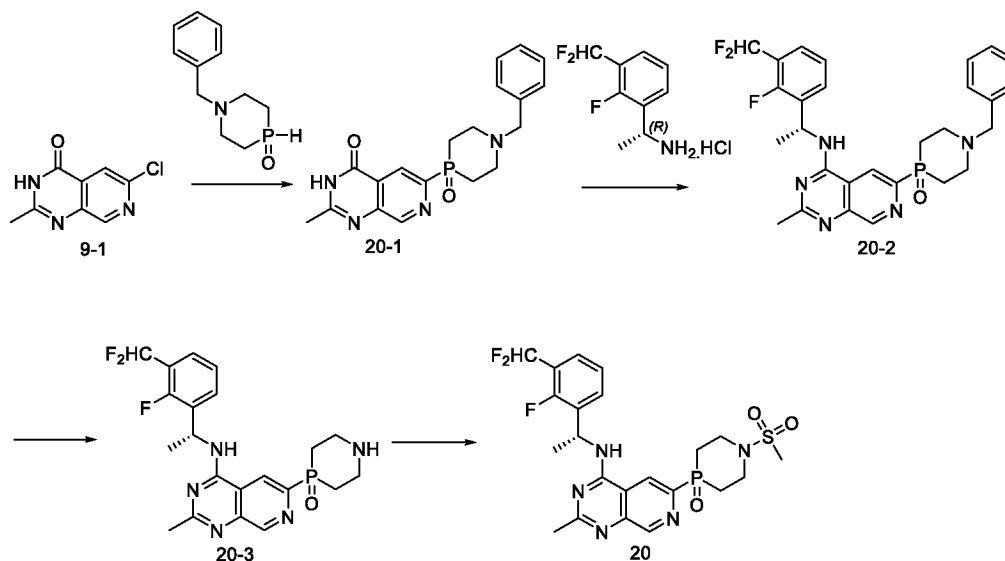
19-3 (0,16 г), полученного на стадии С, и триэтиламина (0,104 г) в тетрагидрофуране (3,2 мл) на бане со льдом и водой. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали течение 2 ч при поддержании температуры. Реакционный раствор концентрировали досуха, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией C18 (ацетонитрил:вода = 40:60) с получением 86 мг соединения 19.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 546,13611$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,11 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,85 (дд, $J = 0,9, 6,8$ Гц, 1H), 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,59 – 7,54 (м, 1H), 7,28 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,85 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,82 – 3,73 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,27 – 2,18 (м, 2H), 1,73 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,1.

Пример 20: Получение Соединения 20



Стадия А: Получение соединения 20-1

Соединение 20-1 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 369,09$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,80 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,37 – 7,29 (м, 5H), 3,63 (с, 2H), 2,95 – 2,76 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,41 – 2,31 (м, 2H), 1,94 (т, $J = 15,5$ Гц, 2H).

Стадия В: Получение соединения 20-2

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 20-2 получали

приведением в контакт соединения 20-1 с гидрохлоридом (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 540,16$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (с, 1H), 8,78 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,48 – 7,42 (м, 2H), 7,38 – 7,31 (м, 5H), 7,13 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 5,78 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,05 – 3,00 (м, 4H), 2,57 (с, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 20-3

Соединение 20-3 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 450,16$.

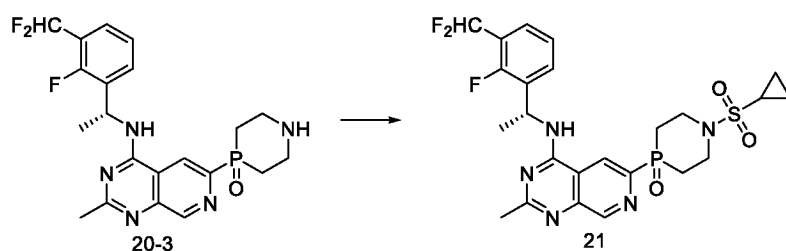
Стадия D: Получение соединения 20

Соединение 20 было получено в соответствии с процедурами стадии D в Примере 19.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 528,1443$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,75 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 1H), 7,30 – 7,13 (м, 1H), 5,82 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,76 – 3,64 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,10 (д, $J = 13,7$ Гц, 2H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 21: Получение соединения 21

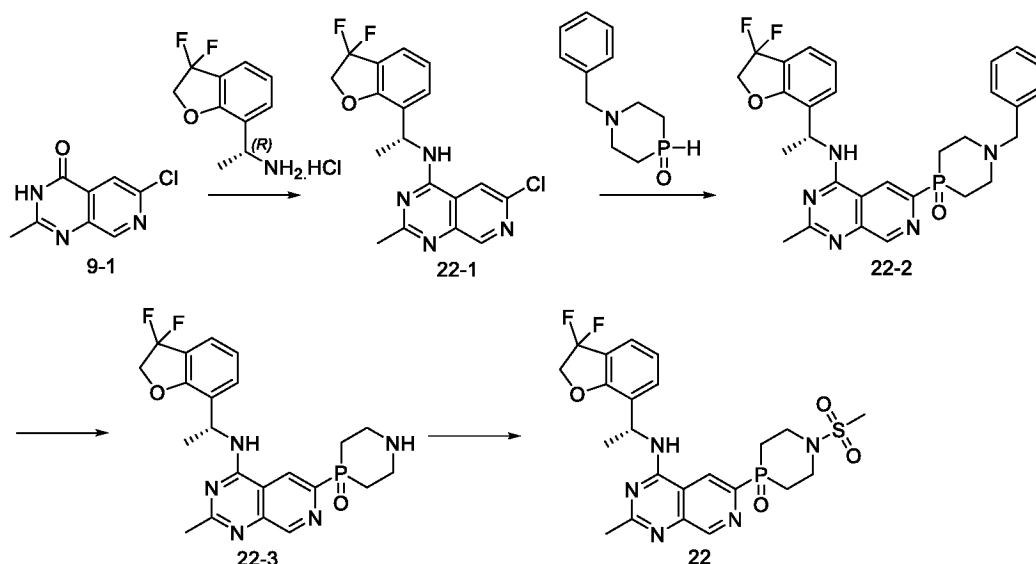


Циклопропансульфонилхлорид (0,13 г) добавляли по каплям к раствору соединения 20-3 (0,1 г) и триэтиламина (0,055 г) в дихлорметане (2 мл) на бане со льдом и водой. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали течение 20 мин при поддержании температуры. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали дихлорметаном (15 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией C18 (ацетонитрил:вода = 40:60) с получением 49 мг соединения 21.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 554,1635$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,85 (дд, $J = 6,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,00 (м, 1H), 5,87 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,05 – 3,78 (м, 4H), 2,72 – 2,59 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,29 – 2,14 (м, 1H), 1,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,11 (м, 2H), 1,08 (дт, $J = 8,2, 2,2$ Гц, 2H).

Пример 22: Получение Соединения 22



Стадия А: Получение соединения 22-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 22-1 получали приведением в контакт соединения 9-1 с гидрохлоридом (R)-1-(3,3-дифтор-2,3-дигидробензофуран-7-ил)этан-1-амин.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 377,10$.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,81 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,80 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,81 (т, $J = 16,3$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,69 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 22-2

Соединение 22-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 550,13$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,17 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 9,12 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 7,27 (с, 1H), 7,09 (дд, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,74 (м, 1H), 4,87 (т, $J = 16,6$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,99 – 2,79 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,43 – 2,34 (м, 2H), 1,93 (т, $J = 10,5$ Гц, 2H), 1,60 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 22-3

Соединение 22-3 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 460,17$.

Стадия D: Получение соединения 22

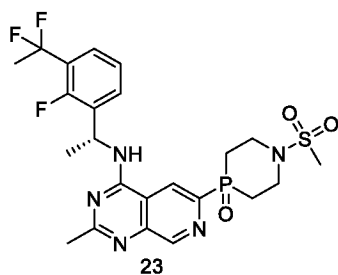
Соединение 22 было получено в соответствии с процедурами стадии D в Примере 19.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 538,1596$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,82 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 1H), 7,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,80 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J = 16,2$ Гц, 2H), 3,97 – 3,72 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,32 – 2,16 (м, 2H), 1,70 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,22.

Пример 23: Получение Соединения 23

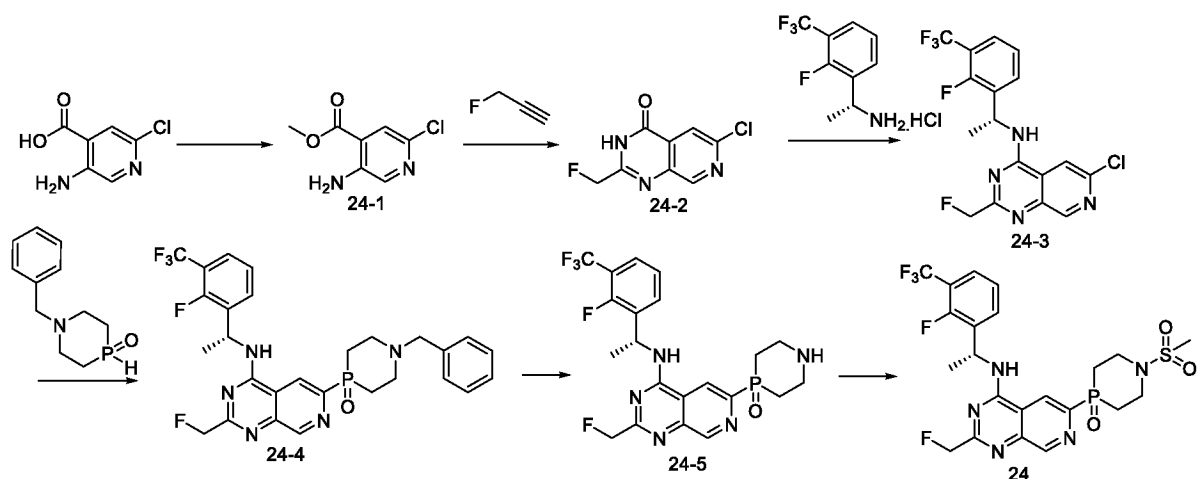


Ссылаясь на процедуры получения Примера 19, гидрохлорид (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин заменили на гидрохлорид (R)-1-(3-(1,1-дифторэтил)-2-фторфенил)этан-1-амин для синтеза соединения 23.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 542,1608$.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (с, 1H), 8,64 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,91-6,90 (м, 1H), 5,82 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 5H), 2,20-2,14 (м, 2H), 2,00 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,70 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 24: Получение Соединения 24



Стадия А: Получение соединения 24-1

5-амино-2-хлорпиридин-4-карбоновую кислоту (3 г) и метанол (11,14 г) последовательно добавляли в одногорлую колбу объемом 50 мл и смесь перемешивали на ледяной бане с раствором хлорида натрия. К смеси по каплям добавляли тионилхлорид (4,14 г) и две капли N,N-диметилформамида. После завершения добавления смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл), добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы довести pH до щелочного, и смесь разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 1,8 г соединения 24-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 186,97$.

Стадия В: Получение соединения 24-2

Соединение 24-1 (1,7 г), полученное на стадии А, фторацетонитрил (2,69 г) и метансульфоновую кислоту (7,0 г) последовательно добавляли в стойкую к повышенному давлению колбу объемом 15 мл. Реакционную систему нагревали до 105 °С и перемешивали в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (5 мл), добавляли 4 М водный раствор гидроксида натрия, чтобы довести pH до щелочного, и экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 5). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали досуха. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 97:3) с получением 0,43 мг соединения 24-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 214,02$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,90 (br, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,31 (с, 1H).

Стадия С: Получение соединения 24-3

Соединение 24-3 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 403,06$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,13 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,84 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,74 (м, 1H), 5,26 (м, 2H), 1,64 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 24-4

Соединение 24-4 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 576,11$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,23 (с, 1H), 8,86 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,27 (м, 2H), 5,83 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,30 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,12 – 2,93 (м, 4H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,09 (т, $J = 15,5$ Гц, 2H), 1,73 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия E: Получение соединения 24-5

Соединение 24-5 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 486,11$.

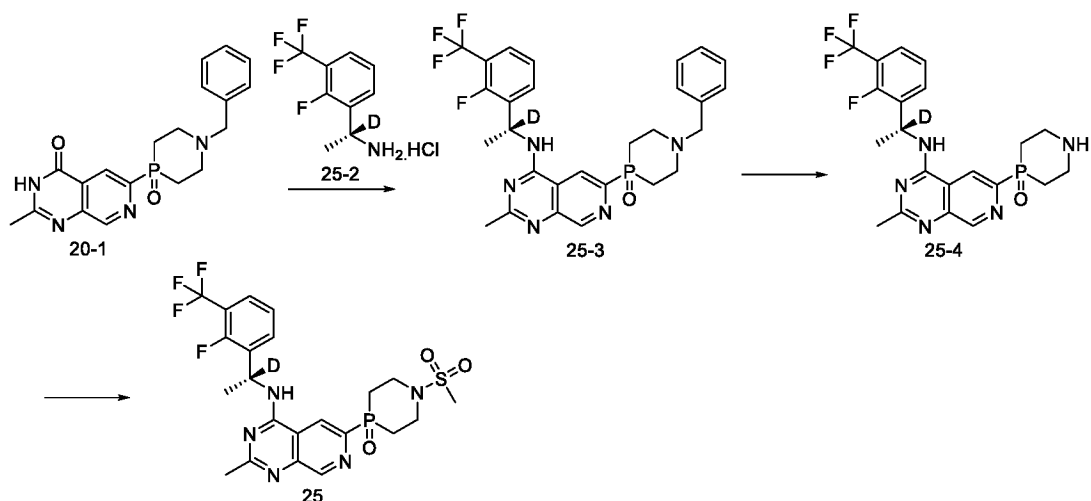
Стадия D: Получение соединения 24

Ссылаясь на процедуры стадии D в Примере 19, соединение 24 получали приведением в контакт соединения 24-5 с метансульфонилхлоридом.

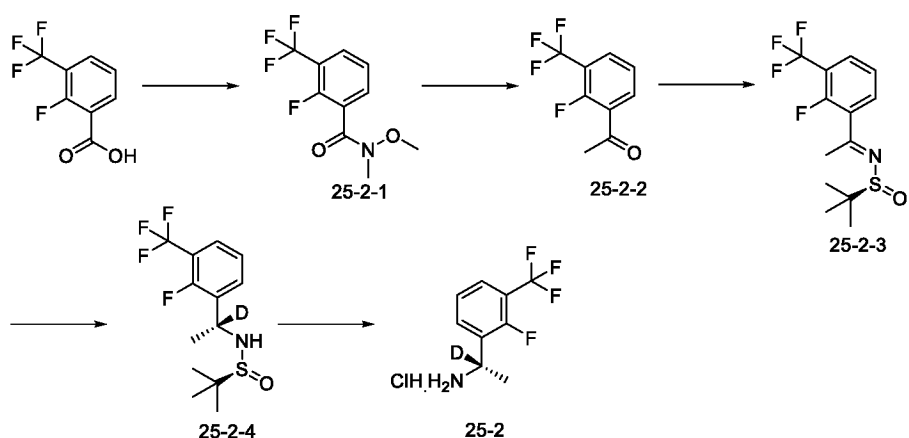
МСВР (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 564,1277$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,24 (с, 1H), 8,90 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 4,01 – 3,88 (м, 2H), 3,82-3,74 (м, 2H), 2,98(с, 3H), 2,69-2,62 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 2H), 1,74 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 25: Получение Соединения 25



Стадия А: Получение соединения 25-2



Стадия а: Получение соединения 25-2-1

В однокорпусную колбу объемом 500 мл добавляли 2-фтор-3-трифторметилбензойную кислоту (15 г), N,N-диметилформамид (100 мл), гидрохлорид диметилгидроксиламина (7,17 г), N,N-диизопропилэтиламин (37,3 г) и 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (32,9 г). Смесь перемешивали для приведения в контакт в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали, реакционный раствор выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 60:40) с получением 17,4 г соединения 25-2-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 252,04$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,52 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

Стадия b: Получение соединения 25-2-2

Раствор 1 М бромистого метилмагния в тетрагидрофуране (29,9 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору соединения 25-2-1 (5 г), полученного на стадии а, в экстрасухом тетрагидрофуране (50 мл) при 0 °С в атмосфере азота. После завершения добавления смесь нагревали до 35 °С и перемешивали в течение 2 часов. После остановки реакции к реакционному раствору медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл), перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и оставляли стоять для разделения фаз. Органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 4 г соединения 25-2-2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17-8,10 (м, 1H), 8,09-7,99 (м, 1H), 7,54 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 2,64 (д, J = 4,1 Гц, 3H).

Стадия с: Получение соединения 25-2-3

В одногорлую колбу объемом 100 мл добавляли соединение 25-2-2 (4 г), полученное на стадии b, сухой тетрагидрофуран (40 мл), (R)-(+)-трет-бутилсульфинамид (2,352 г) и тетраэтилтитанат (11,07 г). Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 3 часов. После остановки реакции к реакционному раствору добавляли воду со льдом (150 мл) и этилацетат (150 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 мин и фильтровали при пониженном давлении; затем фильтрат отделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 5,8 г соединения 25-2-3.

МС (ЭСИ, [M+H]⁺): m/z = 309,97.

Стадия d: Получение соединения 25-2-4

Соединение 25-2-3 (3 г), полученное на стадии с, и тетрагидрофуран (30 мл) последовательно добавляли в трехгорлую колбу объемом 250 мл. Смесь охлаждали до -50 °С в атмосфере азота и порциями добавляли бордейтерид натрия (0,731 г). После завершения добавления реакционный раствор непрерывно перемешивали в течение 3 ч при поддержании температуры. Реакционный раствор добавляли по каплям к тяжелой воде (20 мл), чтобы погасить реакцию, и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 60:40) с получением 0,62 г соединения 25-2-4.

МС (ЭСИ, [M+H]⁺): m/z = 313,00.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

Стадия Е: Получение соединения 25-2

Соединение 25-2-4 (0,6 г), полученное на стадии d, 1,4-диоксан (2 мл) и диоксановый раствор 4 М хлороводорода (2,5 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали досуха при пониженном давлении; и остаток суспендировали, используя метил-трет-бутиловый эфир (5 мл), получая 0,38 г соединения 25-2.

МС (ЭСИ, $[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$): $m/z = 209,04$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (с, 3H), 8,12 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,57 (с, 3H).

Стадия В: Получение соединения 25-3

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 25-3 получали приведением в контакт соединения 25-2, полученного на стадии А выше, с соединением 20-1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 559,14$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,30 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,99 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,84 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,40 – 7,31 (м, 5H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,05 – 2,92 (м, 2H), 2,83 (кв., $J = 12,1$ Гц, 2H), 2,45 – 2,35 (м, 5H), 1,92 (т, $J = 14,7$ Гц, 2H), 1,64 (с, 3H).

Стадия С: Получение соединения 25-4

Соединение 25-4 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 469,28$.

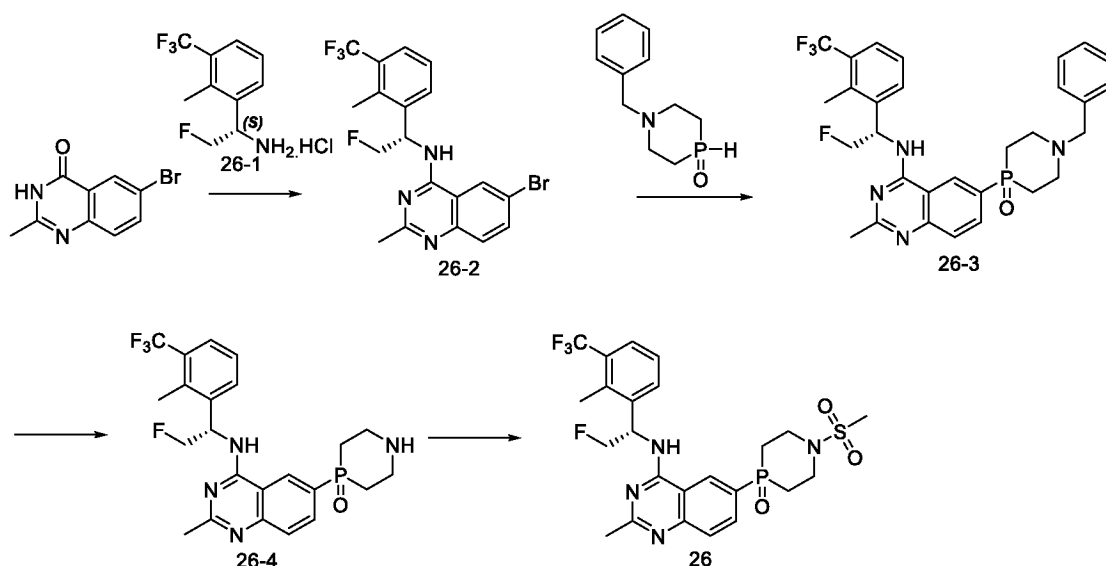
Стадия D: Получение соединения 25

Ссылаясь на процедуры стадии D в Примере 19, соединение 25 получали приведением в контакт соединения 25-4 с метансульфонилхлоридом.

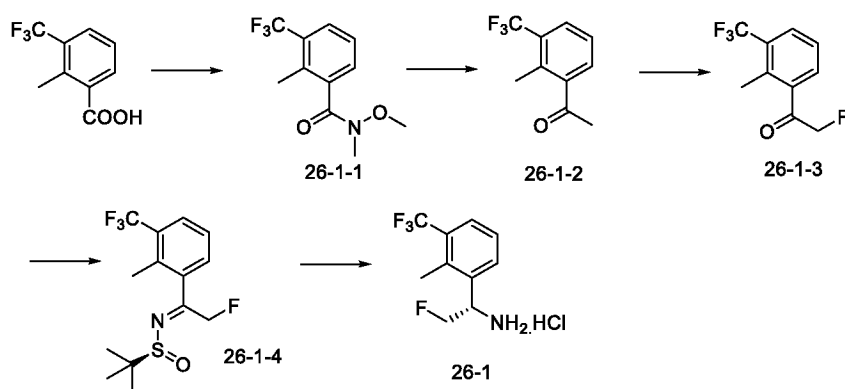
МСВР (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 547,1432$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,85 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,00 – 3,86 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,23-2,20 (м, 2H), 1,72 (с, 3H).

Пример 26: Получение Соединения 26



Стадия А: Получение соединения 26-1



Стадия а: Получение соединения 26-1-1

Ссылаясь на процедуры стадии а в Примере 25, соединение 26-1-1 получали путем замены 2-фтор-3-трифторметилбензойной кислоты на 2-метил-3-трифторметилбензойную кислоту.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 248,07$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,73 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Стадия b: Получение соединения 26-1-2

Соединение 26-1-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 25.

ГХМС: $[M]^+ = 202$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,48 (кв., $J = 1,8$ Гц, 3H).

Стадия с: Получение соединения 26-1-3

В трехгорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли раствор 1 М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (17,68 мл) и сухой тетрагидрофуран (50 мл). Раствор соединения 26-1-2 (2,75 г), полученного на стадии b, в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли по каплям к указанному выше реакционному раствору при $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота, и смесь перемешивали для реакции в течение 10 мин при $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$. К указанному выше реакционному раствору медленно добавляли триметилхлорсилан (1,921 г). После завершения добавления через 2 мин реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре, поддерживаемой на уровне $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл), перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли необязательный фторсодержащий реагент (5,30 г), нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха. Остаток добавляли к воде (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 91:10) с получением 1,34 г соединения 26-1-3.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J = 46,9$ Гц, 2H), 2,50 (кв., $J = 1,8$ Гц, 3H).

Стадия d: Получение соединения 26-1-4

Ссылаясь на процедуры стадии c в Примере 25, соединение 26-1-4 получали реакцией соединения 26-1-3, полученного на стадии c, описанной выше, с S-трет-бутилсульфинамидом.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 324,10$.

Стадия E: Получение соединения 26-1

Соединение 26-1-4 (940 мг), полученное на стадии d, и сухой тетрагидрофуран (10 мл) последовательно добавляли в трехгорлую колбу объемом 100 мл при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. К вышеуказанному реакционному раствору медленно добавляли 1 М раствор три-втор-бутилборгидрида лития в тетрагидрофуране (51,0 мл). После завершения добавления смесь перемешивали для взаимодействия в течение 0,5 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. После

завершения реакции реакционный раствор добавляли по каплям к насыщенному раствору хлорида аммония (30 мл), энергично перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 98:2) с получением 360 мг желтой маслянистой жидкости. В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли полученную выше желтую маслянистую жидкость, 1,4-диоксан (20 мл) и 4 М 1,4-диоксанный раствор хлороводорода (0,857 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали досуха и остаток суспендировали с метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) с получением 250 мг соединения 26-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 221,99$.

1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,83 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,90 (дд, $J = 10,8, 3,9$ Гц, 1H), 4,86 – 4,81 (м, 1H), 2,53 (д, $J = 1,5$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 26-2

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 26-2 получали путем замены соединения 9-1 на 6-бром-2-метилхиназолин-4(3H)-он.

МС (ЭСИ, $[M+H+2]^+$): $m/z = 444,04$.

Стадия С: Получение соединения 26-3

Соединение 26-3 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 571,78$.

Стадия D: Получение соединения 26-4

Соединение 26-4 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 481,31$.

Стадия E: Получение соединения 26

Соединение 26 было получено в соответствии с процедурами стадии D в Примере 19.

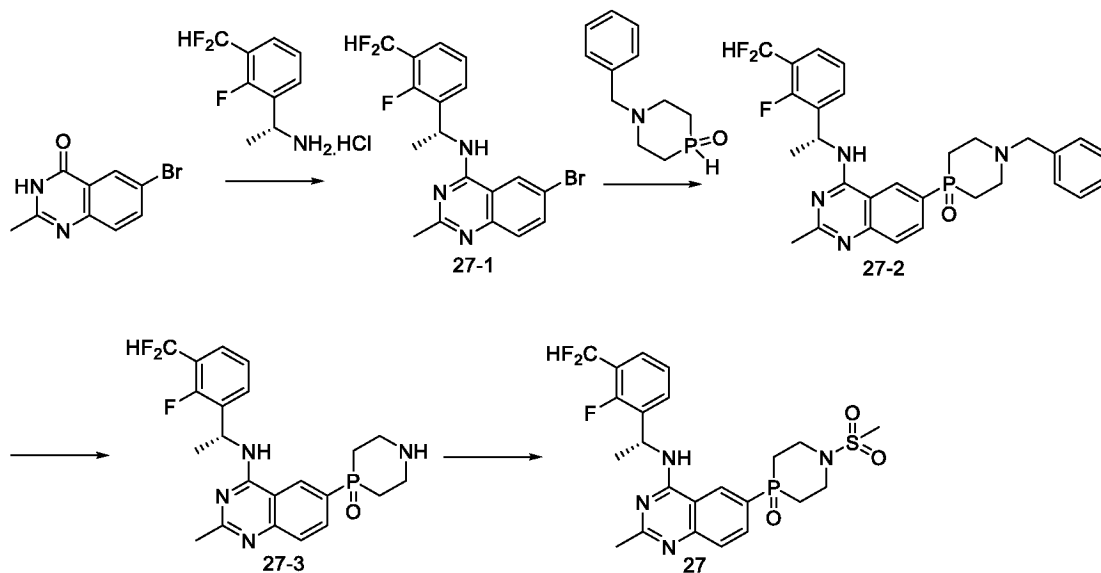
МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$) $m/z = 559,1558$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (дд, $J = 13,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,04 (ddd, $J = 10,2, 8,5,$

1,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,06 (м, 1H), 4,83 (дд, J = 9,9, 7,9 Гц, 0,5H), 4,73 – 4,69 (м, 1H), 4,62 (дд, J = 9,9, 4,8 Гц, 0,5H), 3,97 (м, 2H), 3,51 (кв., J = 11,8, 10,9 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,53 – 2,43 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,23 – 2,10 (м, 2H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 32,62.

Пример 27: Получение Соединения 27



Стадия А: Получение соединения 27-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 27-1 получали путем замены соединения 9-1 на 6-бром-2-метилхиназолин-4(3H)-он.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 410,05$.

Стадия В: Получение соединения 27-2

Соединение 27-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 539,15$.

Стадия С: Получение соединения 27-3

Соединение 27-3 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 449,15$.

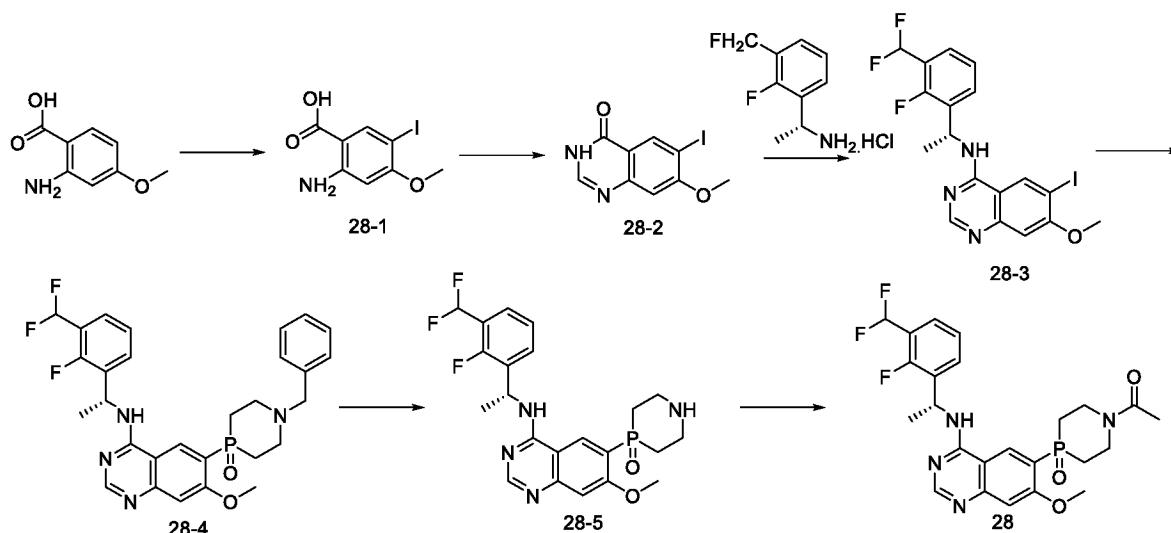
Стадия D: Получение соединения 27

Ссылаясь на процедуры стадии D в Примере 19, соединение 27 получали приведением в контакт соединения 27-3 с метансульфонилхлоридом.

МСВР (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 527,1489$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (дд, $J = 13,2, 1,1$ Гц, 1H), 8,20 – 8,04 (м, 1H), 7,78 (дд, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,87 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,62 (кв., $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,00 – 2,96 (м, 3H), 2,63 – 2,53 (м, 2H), 2,49 – 2,44 (м, 3H), 2,25 (т, $J = 16,0$ Гц, 2H), 1,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 28: Получение Соединения 28



Стадия А: Получение соединения 28-1

В одnogорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли 2-амино-4-метоксибензойную кислоту (1 г), монометилвый эфир этиленгликоля (10 мл) и N-иодосукцинимид (1,48 г) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали и к реакционному раствору добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2), органические фазы объединяли и концентрировали, остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:2) с получением 1,34 г соединения. 28-1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}-\text{H}]^+$): $m/z = 291,79$.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,57 (с, 2H).

Стадия В: Получение соединения 28-2

Соединение 28-1 (1,3 г), полученное на стадии А выше, 2-метоксиэтанол (13 мл) и ацетат формамидина (0,924 г) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 50 мл, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 120 °С. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении; и осадок на фильтре промывали метанолом (10 мл), собирали и суспендировали в метаноле (30 мл). Затем реакционный раствор фильтровали при

пониженном давлении; и осадок на фильтре собирали и сушили с получением 0,95 г соединения 28-2. МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 302,81$.

Стадия С: Получение соединения 28-3

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 28-2 (0,5 г), полученное на стадии В выше, N,N-диметилформамид (10 мл) и 1Н-бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинилгексафторфосфат (1,723 г). К смеси по каплям добавляли раствор 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидил[1,2-а]азепина (0,756 г) и гидрохлорид (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин (0,344 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения реакции в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали, к реакционному раствору добавляли очищенную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали, а остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением 0,422 г соединения 28-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 473,97$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (с, 1H), 8,51 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,65 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,37 – 7,12 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 5,81 – 5,71 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,59 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 28-4

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 10, соединение 28-4 получали с использованием соединения 28-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 555,14$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (м, 4H), 7,31 – 7,12 (м, 4H), 5,86 – 5,76 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,08 – 2,82 (м, 4H), 2,51 (д, $J = 22,5$ Гц, 4H), 1,60 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия E: Получение соединения 28-5

В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли ацетонитрил (50 мл), нитрат церия-аммония (2,471 г) и воду (10 мл) и смесь перемешивали в течение 2 мин до полного растворения. В реакционный раствор добавляли соединение 28-4 (0,5 г), полученное выше на стадии D, и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию останавливали и к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, чтобы погасить реакцию. Реакционный раствор

экстрагировали дихлорметаном (100 мл $\times$ 2); и органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали и остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением 0,208 г соединения 28-5.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 465,2$

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,68 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,36 – 7,12 (м, 3H), 5,86 – 5,76 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,16 – 3,06 (м, 4H), 2,44 – 2,34 (м, 2H), 1,84 – 1,74 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,40 (с, 1H).

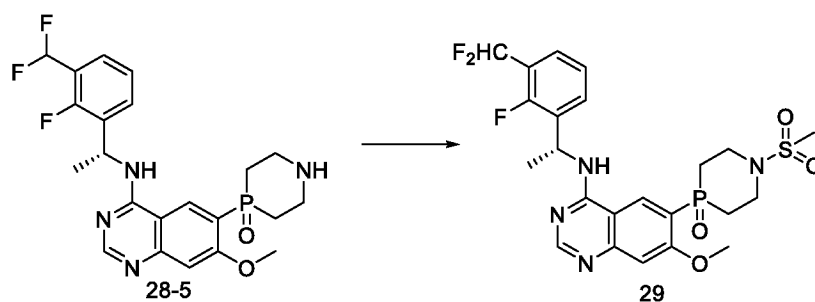
Стадия Е: Получение соединения 28

Ссылаясь на процедуры стадии С в Примере 10, соединение 28 получали взаимодействием соединения 28-5 с уксусным ангидридом.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 507,1772$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,87 – 8,77 (м, 1H), 8,39 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,73 – 7,63 (м, 1H), 7,50 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,36 – 7,12 (м, 3H), 5,86 – 5,76 (м, 1H), 4,47 – 4,37 (м, 1H), 4,09 – 3,99 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 – 3,69 (м, 1H), 3,41 – 3,31 (м, 1H), 2,49 – 2,30 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,03 – 1,84 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 29: Получение Соединения 29



Стадия А: Получение соединения 29

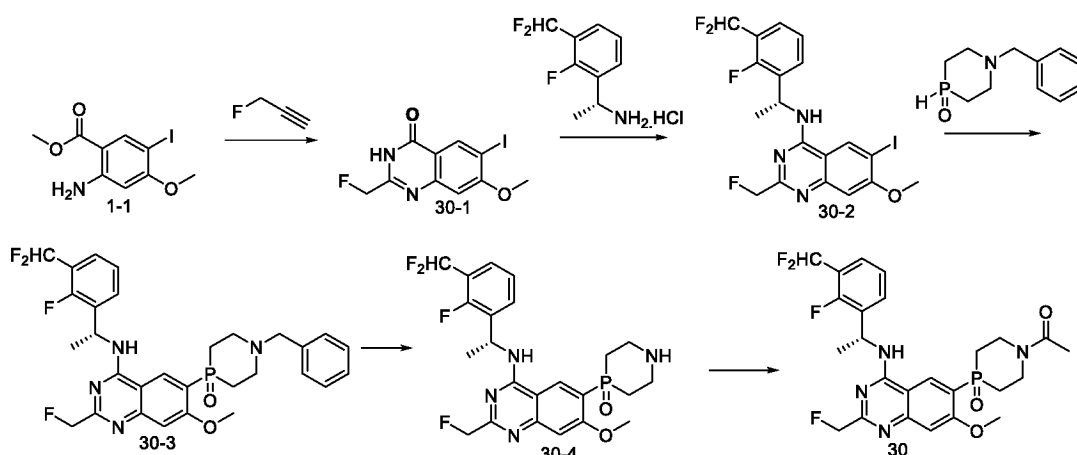
Ссылаясь на процедуры стадии D в Примере 19, соединение 29 получали приведением в контакт соединения 28-5 с метансульфонилхлоридом.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 543,1441$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,68 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,37 – 7,10 (м, 3H), 5,86 – 5,76 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,97 – 3,87 (м, 2H), 3,55 – 3,450 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,55 (д, $J = 13,7$

Гц, 2H), 2,09 – 1,96 (м, 2H), 1,61 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 30: Получение Соединения 30



Стадия А: Получение соединения 30-1

Соединение 1-1 (1 г), фторацетонитрил (1,923 г) и метансульфоновую кислоту (2,504 г) последовательно добавляли в герметичную колбу объемом 15 мл, реакционную колбу помещали на масляную баню при 120 °С и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали и реакционный раствор охлаждали естественным путем до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали, добавляли к нему 4 М водный раствор гидроксида натрия, чтобы непосредственно довести рН до щелочного, и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали большим количеством воды. Твердое вещество собирали и сушили с получением 0,68 г соединения 30-1.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 334,74$.

Стадия В: Получение соединения 30-2

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 30-2 получали путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина на гидрохлорид (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 505,99$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,82 – 5,76 (м, 1H), 5,29 – 5,09 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,60 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 30-3

Соединение 30-3 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 587,20$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 4H), 7,32 – 7,25 (м, 3H), 7,23 (т, $J = 54,5$ Гц, 1H), 5,82 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,32-5,13 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,86 (кв., $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,50-2,47 (м, 2H), 1,85 (т, $J = 16,4$ Гц, 2H), 1,62 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 30-4

Соединение 30-4 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 10.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$) $m/z = 497,16$.

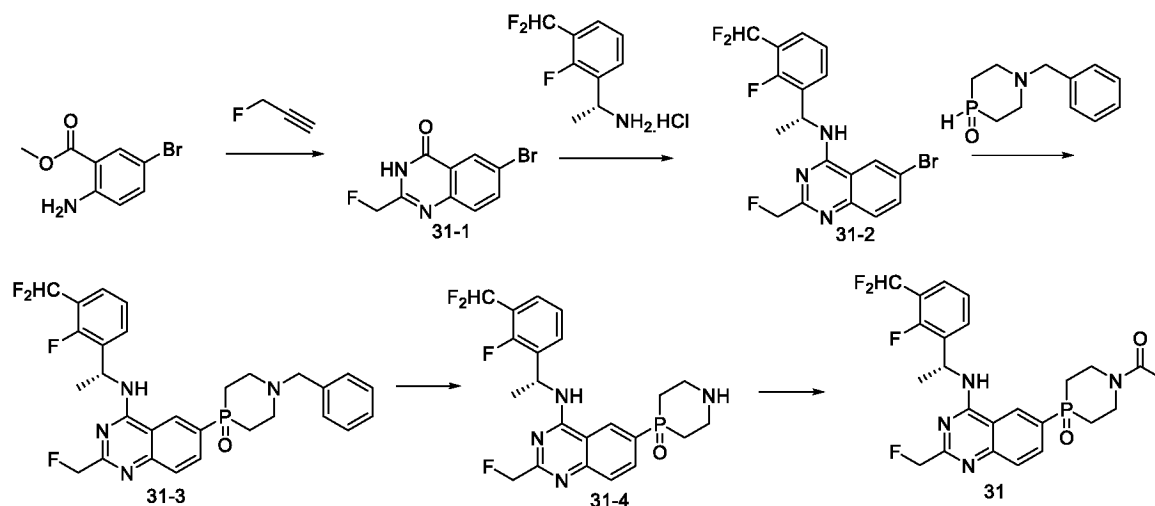
Стадия E: Получение соединения 30

Ссылаясь на процедуры стадии С в Примере 10, соединение 30 получали взаимодействием соединения 30-4 с уксусным ангидридом.

МСВР (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 539,1835$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 5,83 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,24 (дт, $J = 48,0, 13,5$ Гц, 2H), 4,67-4,59 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,90-3,87 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,67 – 2,54 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,20 – 2,02 (м, 2H), 1,70 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 31: Получение Соединения 31



Стадия A: Получение соединения 31-1

Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 24, соединение 31-1 получали путем замены соединения 24-1 метил-2-амино-5-бромбензоатом.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 256,94$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,74 (br, 1H), 8,20 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,26 (с, 1H).

Стадия В: Получение соединения 31-2

Соединение 31-2 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 428,03$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (т, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,93 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 54,4$ Гц, 1H), 5,83 – 5,75 (м, 1H), 5,33 – 5,13 (м, 2H), 1,62 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 31-3

Соединение 31-3 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 557,13$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,90 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 8,14 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 4H), 7,31 – 7,25 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,25 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,02 – 2,88 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,42 – 2,35 (м, 2H), 1,99 (т, $J = 15,6$ Гц, 2H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 31-4

Соединение 31-4 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 10.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 467,20$.

Стадия Е: Получение соединения 31

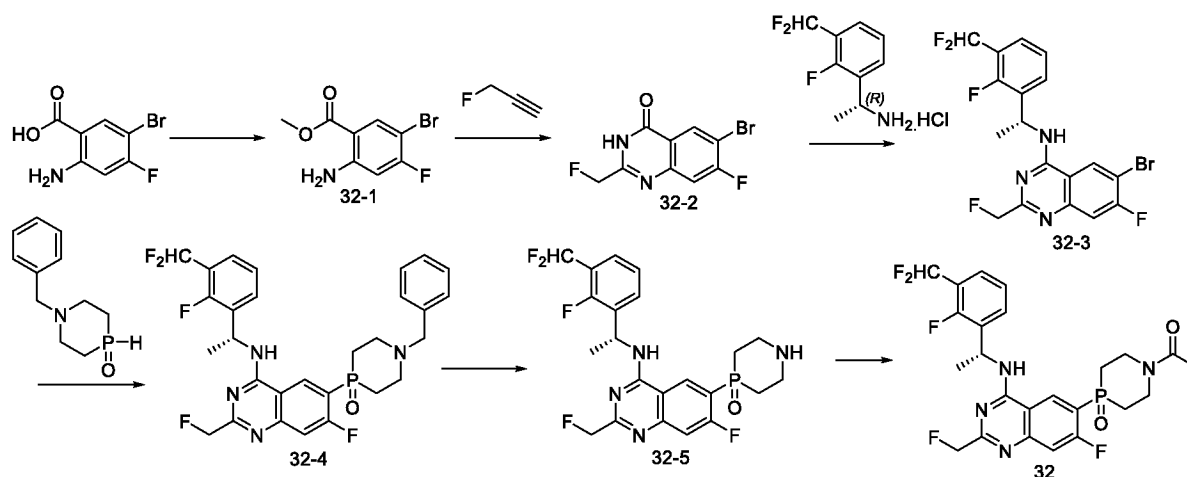
Ссылаясь на процедуры стадии Е в Примере 30, соединение 31 получали взаимодействием соединения 31-4 с уксусным ангидридом.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 509,1730$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 8,22 – 8,11 (м, 1H), 7,91 (дд, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,85 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,27 (тд, $J = 47,5, 13,5$ Гц, 2H), 4,61 – 4,47 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,62 (дд, $J = 22,6, 10,9$ Гц, 1H), 2,57 – 2,41 (м, 2H), 2,29 – 2,11 (м, 5H), 1,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 34,37.

Пример 32: Получение Соединения 32



Стадия А: Получение соединения 32-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 24, соединение 32-1 получали путем замены 5-амино-2-хлорпиридин-4-карбоновой кислоты на 2-амино-5-бром-4-фторбензойную кислоту.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 249,05$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,72 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

Стадия В: Получение соединения 32-2

Соединение 32-2 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 24.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,78 (с, 1H), 8,35 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,27 (с, 1H).

Стадия С: Получение соединения 32-3

Соединение 32-3 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H+2]^+$): $m/z = 448,02$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,35 – 7,10 (м, 2H), 5,78 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,33 – 5,11 (м, 2H), 1,62 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия D: Получение соединения 32-4

Соединение 32-4 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 575,11$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,70 – 8,64 (м, 1H), 7,52 (дд, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,37 (м,

2H), 7,28 – 7,24 (м, 2H), 7,21 (дд, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 6,88 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,72 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,14 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,05 – 2,79 (м, 4H), 2,44 (м, 2H), 2,10 м, 2H), 1,60 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия Е: Получение соединения 32-5

Соединение 32-5 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 485,15$.

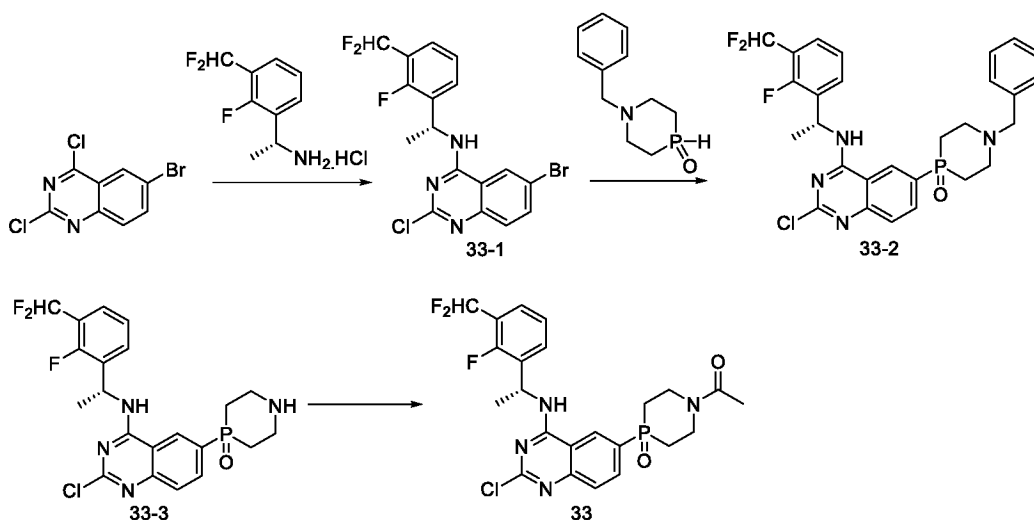
Стадия F: соединение 32 было получено в соответствии с процедурами стадии С в Примере 10.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 527,1646$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (дд, $J = 13,5, 6,7$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,99 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,84 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,25 (м, 2H), 4,64 – 4,11 (м, 2H), 4,00 – 3,57 (м, 2H), 2,59 – 2,43 (м, 2H), 2,38 – 2,24 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,72 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,37.

Пример 33: Получение Соединения 33



Стадия А: Получение соединения 33-1

В однокорпусную колбу объемом 25 мл добавляли 6-бром-2,4-дихлорхинозаолин (0,5 г), гидрохлорид (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина (0,447 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,689 г) и ацетонитрил (3 мл), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха, остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 80:20) с получением 0,7 г соединения 33-1.

МС (ЭСИ, $[M+H+2]^+$): $m/z = 432,00$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,37 – 7,32 (м, 1H), 7,32 – 7,07 (м, 1H), 5,70 (м, 1H), 1,62 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 33-2

В одnogорлую колбу объемом 25 мл добавляли соединение 33-1, полученное на стадии А (0,5 г), 1-бензил-1,4-азафосфан 4-оксид (0,267 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,134 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,106 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,225 г) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор нагревали до 70 °С на масляной бане в атмосфере азота и перемешивали для реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали досуха, остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 95:5) с получением 0,5 г соединения 33-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 559,09$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,92 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 8,27 (br, 1H), 8,17 (т, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,77 – 7,68 (м, 2H), 7,55 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (м, 4H), 7,33 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 6,0, 2,9$ Гц, 1H), 5,82 – 5,69 (м, 1H), 3,62 (дт, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,03 – 2,86 (м, 2H), 2,81 (кв., $J = 11,8$ Гц, 2H), 2,43 – 2,31 (м, 2H), 1,98 (т, $J = 15,7$ Гц, 2H), 1,66 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия С: Получение соединения 33-3

В одnogорлую колбу объемом 100 мл добавляли соединение 33-2 (0,18 г), полученное на стадии В, нитрат церия и аммония (0,883 г), ацетонитрил (20 мл) и воду (4 мл), и реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали дихлорметаном (30 мл $\times$ 3). Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали под вакуумом. Фильтрат концентрировали досуха с получением 0,3 г неочищенного соединения 33-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 469,12$.

Стадия D: Получение соединения 33

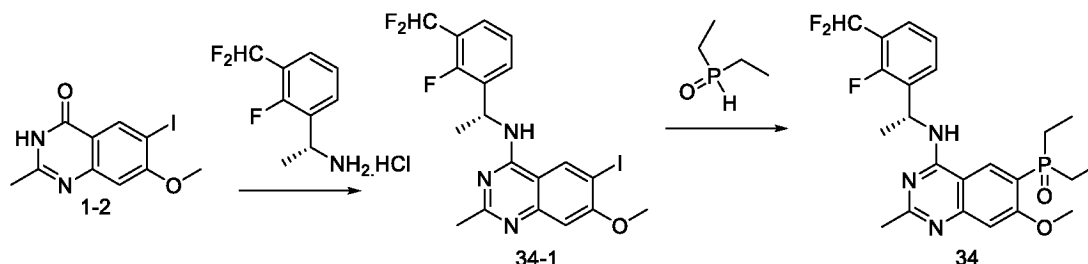
Ссылаясь на процедуры стадии С в Примере 10, соединение 33 получали взаимодействием соединения 33-3 с уксусным ангидридом.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 511,1277$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 7,81 (кв., $J = 6,2, 5,6$ Гц, 2H), 7,65 – 7,41 (м, 3H), 7,17 (кв., $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J = 55,0, 3,0$ Гц, 1H), 5,79 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,76 – 4,54 (м, 1H), 4,14 – 3,84 (м, 2H), 3,58 (кв., $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,33 – 2,24 (м, 1H), 2,20 (д, $J = 8,8$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,71 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ 29,70.

Пример 34: Получение Соединения 34



Стадия А: Получение соединения 34-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 34-1 получали путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин на гидрохлорид (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин с соединением 1-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 488,02$.

Стадия В: Получение соединения 34

В микроволновую пробирку объемом 5 мл добавляли соединение 34-1 (0,075 г), полученное на стадии А, диэтилфосфиноксид (0,016 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,04 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9, 9-диметилксантен (8,9 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (7,05 мг) и N,N-диметилформамид (3 мл). После завершения добавления реакционный раствор нагревали до 170°C при мощности 150 Вт в микроволновом реакторе после продувки азотом и в течение 35 минут. После завершения реакции отбирали пробу. Реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении через целит, фильтрат выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорометан:метанол = 97:3) с получением 29 мг соединения 34.

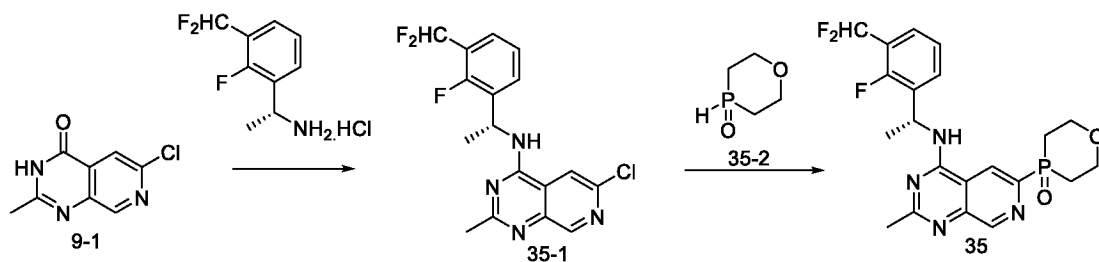
МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 466,1886$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,13 – 6,88 (м, 2H), 5,87 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,00

(с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,13 (м, 4H), 1,69 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,07 (м, 6H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 49,9.

Пример 35: Получение Соединения 35



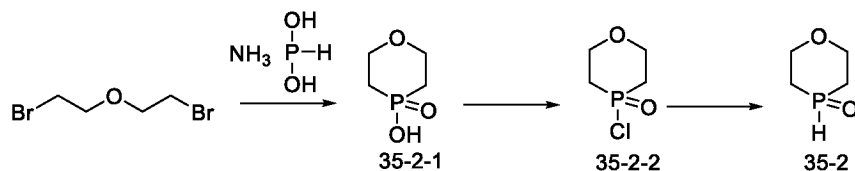
Стадия А: Получение соединения 35-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 35-1 получали путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин на гидрохлорид (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин с соединением 9-1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 367,05$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,60 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,80 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,69 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 35-2



Стадия а: Получение соединения 35-2-1

В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавляли гипофосфит аммония (28 г, 337 ммоль) и туда по каплям добавляли гексаметилдисилазан (109 г). После завершения добавления реакционный раствор нагревали до $120\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере азота и перемешивали в течение 4 часов. В реакционную колбу по каплям добавляли бис(2-бромэтил)эфир (78 г) и перемешивали в течение 4 ч, поддерживая температуру. Реакционный раствор перемешивали на бане со льдом и водой для снижения температуры и добавляли по каплям безводный этанол (150 мл). После завершения добавления реакционный раствор нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали в течение 1 часа. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали, получая 42,4 г неочищенного соединения 35-2-1.

ГХМС: $[M]^+ = 136$.

Стадия b: Получение соединения 35-2-2

Соединение 35-2-1 (1 г), полученное на стадии а, и дихлорметан (20 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 25 мл. Смесь охлаждали до температуры ниже 0° С на бане со льдом и хлоридом натрия в атмосфере азота и добавляли по каплям оксалилхлорид (1,578 г). После завершения добавления смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали досуха, а остаток растворяли в толуоле (10 мл) и концентрировали досуха с получением 1,8 г неочищенного соединения 35-2-2, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия С: Получение соединения 35-2

Раствор 1 М диизобутилалюминийгидрида в толуоле (6,48 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору соединения 35-2-2 (1,8 г), полученного на стадии b, в дихлорметане (15 мл) при -70 °С в атмосфере азота, и смесь перемешивали в течение 2 ч при -70 °С. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли метанол (3 мл) при температуре -70 °С и перемешивали в течение 5 минут. Реакционный раствор переносили на баню со льдом и водой и непрерывно перемешивали до тех пор, пока температура реакционного раствора не повышалась до 0 °С, добавляли 10% об. водного раствора уксусной кислоты (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученный раствор разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 5), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 1,7 г неочищенного соединения 35-2, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия С: Получение соединения 35

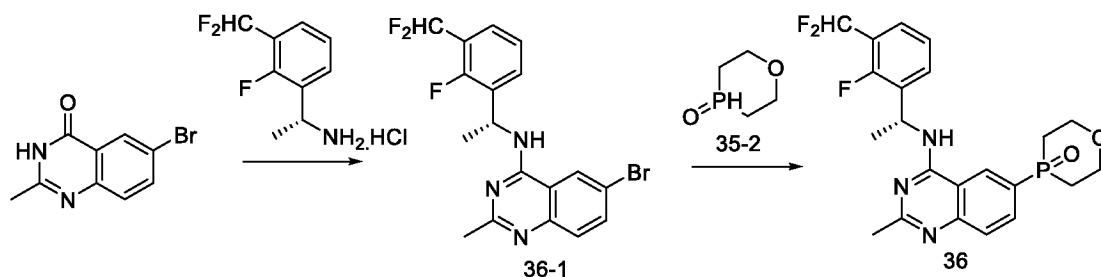
Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 19, соединение 35 получали взаимодействием соединения 35-1 с соединением 35-2.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 451,1510$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,12 (с, 1H), 8,83 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,87 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,23 – 4,02 (м, 4H), 2,65 (дт, $J = 15,6, 7,4$ Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,22 – 2,08 (м, 2H), 1,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 30,08.

Пример 36: Получение Соединения 36



Стадия А: Получение соединения 36-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 36-1 получали путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин на гидрохлорид (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 411,96$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (с, 1H), 8,75 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (дд, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,72 – 7,68 (м, 1H), 7,56 – 7,53 (м, 1H), 7,36 – 7,11 (м, 2H), 5,79 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,61 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 36

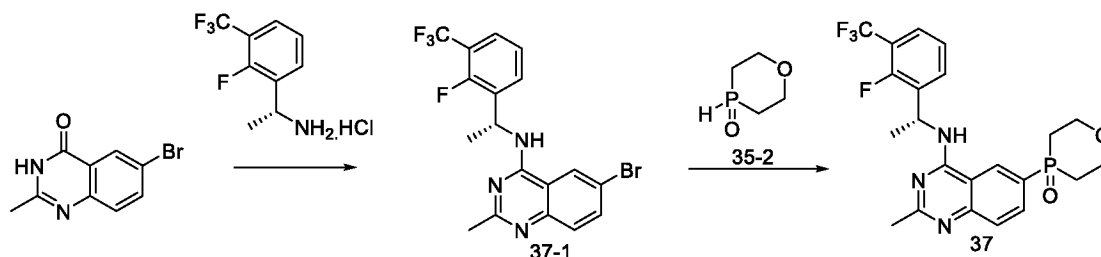
Соединение 36 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 450,1552$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (дд, $J = 13,1, 1,7$ Гц, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,68 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,78 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,13 – 3,94 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,11 – 1,96 (м, 2H), 1,62 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,65.

Пример 37: Получение Соединения 37



Стадия А: Получение соединения 37-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 37-1 получали путем приведения в контакт гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин с 6-бром-2-метилхиназолин-4(3H)-оном.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 428,08$.

Стадия В: Получение соединения 37

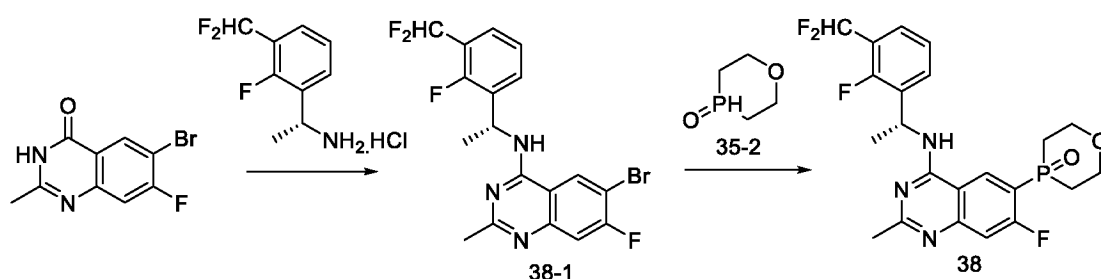
Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 19, соединение 37 получали взаимодействием соединения 37-1 с соединением 35-2.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 468,1479$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (дд, $J = 13,1, 1,4$ Гц, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,79 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,86 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,26 – 4,01 (м, 4H), 2,61 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,14 (т, $J = 16,1$ Гц, 2H), 1,73 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,62.

Пример 38: Получение Соединения 38



Стадия А: Получение соединения 38-1

Ссылаясь на процедуры стадии А в Примере 19, соединение 38-1 получали путем приведения в контакт гидрохлорида (R)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина с 6-бром-7-фтор-2-метилхиназолин-4(3H)-оном.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 428,05$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,91 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,37 – 7,18 (м, 2H), 5,78 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,60 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия В: Получение соединения 38

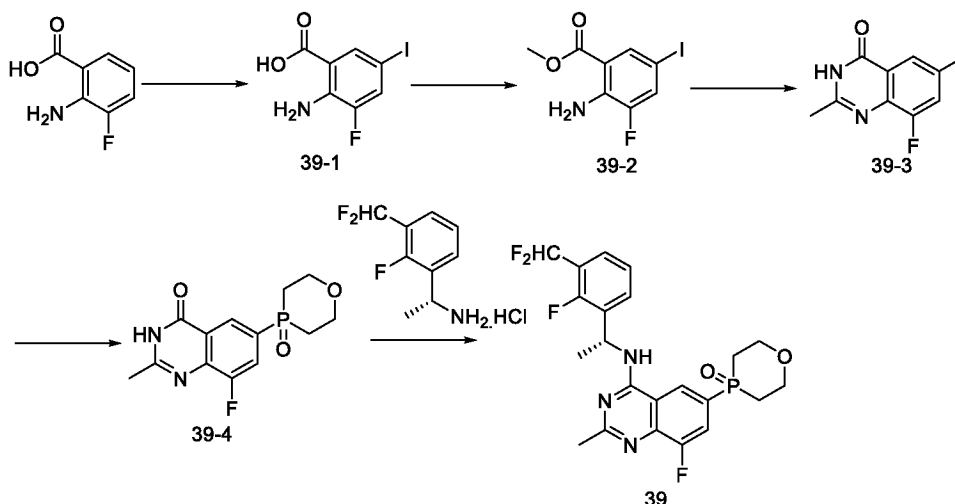
Соединение 38 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 19.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 468,1463$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (дд, $J = 13,5, 6,7$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J = 11,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,77 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,04 (м, 4H), 2,52 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,22 – 2,02 (м, 2H), 1,61 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 28,87.

Пример 39: Получение Соединения 39



Стадия А: Получение соединения 39-1

2-амино-3-фторбензойную кислоту (10 г) и метилхлорид (170 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 500 мл, смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли N-йодсукцинимид (14,50 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре суспендировали с дихлорметаном (50 мл), фильтровали и сушили, получая 12,9 г соединения 39-1.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,81 – 7,80 (м, 1H), 7,57 (дд, $J = 10,8, 2,0$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение соединения 39-2

Соединение 39-2 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 24.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,84 – 7,79 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 6,69 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

Стадия С: Получение соединения 39-3

Соединение 39-3 было получено в соответствии с процедурами стадии В в Примере 1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 304,75$.

Стадия D: Получение соединения 39-4

Соединение 39-4 было получено в соответствии с процедурами стадии Е в Примере 1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 297,04$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,64 (br, 1H), 8,30 (дд, $J = 11,7, 1,3$ Гц, 1H), 8,09 (м, 1H), 4,06 – 3,83 (м, 4H), 2,49 – 2,39 (м, 5H), 2,02-1,95 (м, 2H).

Стадия Е: Получение соединения 39

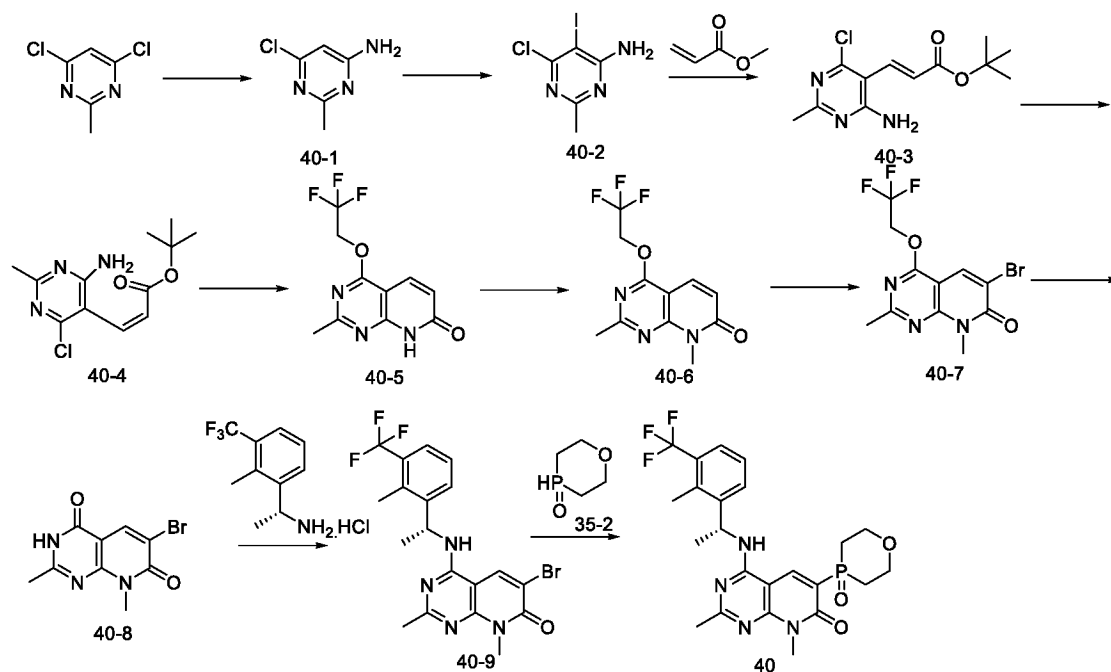
Соединение 39 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 19.

МСВР (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 468,1466$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,77 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,14 – 3,91 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,39(с, 3H), 2,04 (т, $J = 16,5$ Гц, 2H), 1,62 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 31,53.

Пример 40: Получение Соединения 40



Стадия А: Получение соединения 40-1

4,6-дихлор-2-метилпиримидин (16,3 г) и гидроксид аммония (80 мл) последовательно добавляли в 350 мл стойкую к давлению реакционную колбу; и после закрытия колбы смесь нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили при пониженном давлении с получением 14 г соединения 40-1.

МС (ЭСИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$): $m/z = 143,93$.

Стадия В: Получение соединения 40-2

Соединение 40-1 (2 г), полученное на стадии А, и метанол (20 мл) последовательно добавляли в трехгорлую колбу объемом 100 мл. Смесь охлаждали до 0 °С на бане со льдом и солью и добавляли по каплям раствор монохлорида йода (15,58 г) в метаноле (20 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (100 мл), затем добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (200 мл), добавляли 2 М раствор гидроксида натрия для доведения рН до 6–7 и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3 г соединения 40-2.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 269,86$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,28 (д, 2H), 2,29 (с, 3H).

Стадия С: Получение соединения 40-3

В одногорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли соединение 40-2 (2,8 г), полученное на стадии В, N,N-диметилформамид (28 мл), трет-бутилакрилат (1,598 г), триэтиламин (2,103 г), ацетат палладия (0,058 г) и три(о-толил)фосфин (0,158 г). После трехкратной продувки азотом смесь нагревали при 100 °С в атмосфере азота и в течение 8 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 70:30) с получением 1,7 г соединения 40-3.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 270,38$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45–7,40 (м, 3H), 6,34 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Стадия D: Получение соединения 40-4

Соединение 40-3 (0,4 г), полученное на стадии С, и ацетонитрил (8 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу объемом 25 мл, реакционную колбу помещали на свет с длиной волны 365 нм и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали, реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре собирали, получая 0,22 г соединения 40-4.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 270,08$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 6,88 (с, 2H), 6,70 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J =$

11,6 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

Стадия E: Получение соединения 40-5

В реакционную колбу объемом 250 мл последовательно добавляли соединение 40-4 (2,8 г), полученное на стадии D, трифторэтанол (1,038 г) и трет-бутоксид калия (2,56 г), смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; к полученному остатку добавляли метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) и суспендировали, получая 2,2 г соединения 40-5.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 260,05$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,19 (кв., $J = 8,9$ Гц, 2H), 2,55 (с, 3H).

Стадия F: Получение соединения 40-6

Соединение 40-5 (2 г), полученное на стадии E, и N,N-диметилформамид (20 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 250 мл. Смесь охлаждали до температуры ниже 5 °С на бане с ледяной водой и добавляли гидрид натрия (0,370 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем добавляли по каплям метилиодид (1,314 г) на бане со льдом и водой. После завершения добавления реакционный раствор естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; и полученный неочищенный продукт отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 70:30) с получением 1,7 г соединения 40-6.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 274,03$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,21 (кв., $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

Стадия G: Получение соединения 40-7

Соединение 40-6 (0,65 г), полученное на стадии F, и 48%-ный водный раствор бромистоводородной кислоты (8 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу

объемом 100 мл. Смесь перемешивали при комнатной температуре и порциями добавляли бромат натрия (1,077 г). После завершения добавления реакционную колбу переносили в масляную баню при 60 °С и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду со льдом (10 мл), затем добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (30 мл), энергично перемешивали в течение 5 минут, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы довести pH до 6–7, и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; и полученный неочищенный продукт отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 80:20) с получением 0,7 г соединения 40-7.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 351,92$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 5,23 (кв., $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

Стадия H: Получение соединения 40-8

Соединение 40-7 (0,7 г), полученное на стадии G, и 48%-ный водный раствор бромистоводородной кислоты (7 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, и после завершения добавления смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду со льдом (100 мл), добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до 6–7 и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили, получая 0,537 г соединения 40-8.

МС (ЭСИ, $[M+H+2]^+$): $m/z = 271,96$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,90 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Стадия I: Получение соединения 40-9

Соединение 40-9 было получено в соответствии с процедурами стадии A в Примере 19.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,64 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,52 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия J: Получение соединения 40

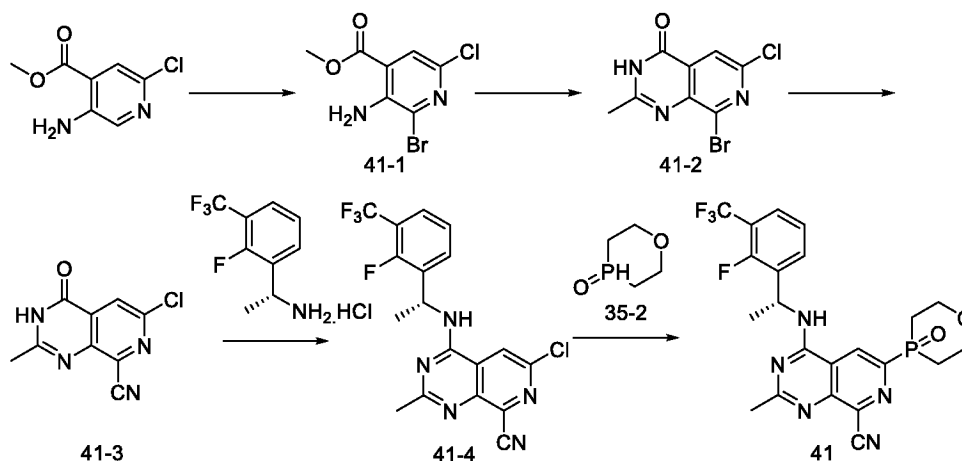
Ссылаясь на процедуры стадии B в Примере 19, соединение 40 получали приведением в контакт соединения 40-9 с соединением 35-2 полученным на стадии с

Примера 35.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 495,1768$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,79 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,07 (кв., $J = 11,3$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,87 (т, $J = 16,8$ Гц, 2H), 1,60 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 41: Получение Соединения 41



Стадия А: Получение соединения 41-1

В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли метил-5-амино-2-хлоризоникотинат (2 г), N,N-диметилформамид (20 мл) и N-бромсукцинимид (1,9 г) и реакционный раствор нагревали при 80 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 80:20) с получением 2,6 г соединения 41-1.

МС (ЭСИ, $[M+H+2]^+$): $m/z = 266,87$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,63 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Стадия В: Получение соединения 41-2

В микроволновую пробирку объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 41-1 (1,1 г), полученное на стадии А, ацетонитрил (3,40 г) и метансульфоокислоту (3,98 г), содержимое пробирки перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, помещали в микроволновый реактор, нагретый до 120 °С при мощности 50 Вт и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции полученный раствор образца концентрировали досуха при пониженном давлении,

разбавляли водой (20 мл), добавляли 15%-й водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до щелочного и фильтровали при пониженном давлении, получая 0,8 г соединения 41-2.

МС (ЭСИ, $[M-H]^-$): $m/z = 273,89$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (с, 1H), 2,48 (с, 3H).

Стадия С: Получение соединения 41-3

Соединение 41-2 (0,2 г), полученное на стадии В, и N,N-диметилформамид (2 мл) последовательно добавляли в микроволновую трубку объемом 5 мл и к смеси добавляли цианид цинка (39,4 мг) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (78 мг). После трехкратной продувки азотом реакционный раствор нагревали при 110 °С при мощности 50 Вт в микроволновом реакторе в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали; и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорометан:метанол = 80:20) с получением 136 мг соединения 41-3.

МС (ЭСИ, $[M-H]^-$): $m/z = 218,95$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (с, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).

Стадия D: Получение соединения 41-4

Соединение 41-4 было получено в соответствии с процедурами стадии А в Примере 19.

МС (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 410,12$.

Стадия E: Получение соединения 41

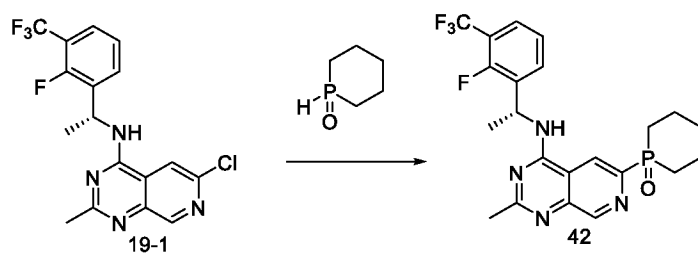
Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 19, соединение 41 получали приведением в контакт соединения 41-1, полученного на стадии D выше, с соединением 35-2.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 494,1365$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,97 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 1H), 7,51 – 7,45 (м, 1H), 7,19 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,73 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,15 – 3,94 (м, 4H), 2,54 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,08 (м, 2H), 1,64 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD) δ 29,64.

Пример 42: Получение Соединения 42



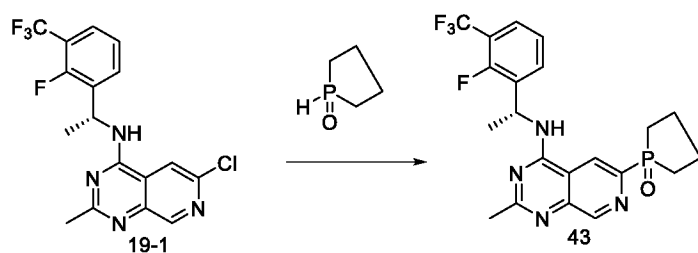
Стадия А: Получение соединения 42

Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 19, соединение 42 получали приведением в контакт соединения 19-1 с оксидом 1-фосфоринана.

МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 467,1620$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,81 – 8,78 (м, 1H), 7,75 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,85 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,47 – 2,39 (м, 2H), 2,13 – 1,94 (м, 6H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,73 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,66-1,59 (м, 1H).

Пример 43: Получение Соединения 43



Стадия А: Получение соединения 43

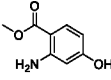
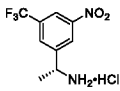
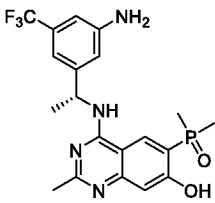
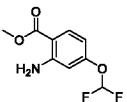
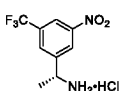
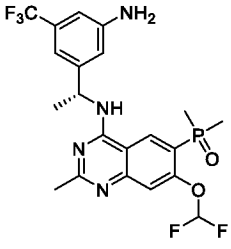
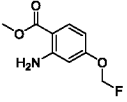
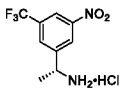
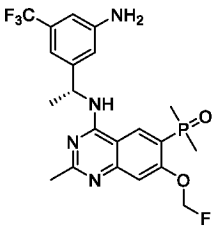
Ссылаясь на процедуры стадии В в Примере 19, соединение 43 получали приведением в контакт соединения 19-1 с оксидом 1-фосфолана.

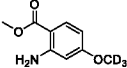
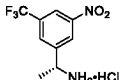
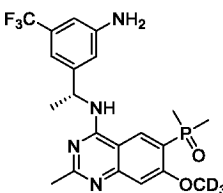
МСВР (ЭСИ, $[M+H]^+$): $m/z = 453,1594$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,09 (с, 1H), 8,81 (дд, $J = 6,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,85 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 4H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Следующие Примеры 44-47 (таблица 1) могут относиться к процедурам Примера 1, и, в частности, Соединения 44-47 получали путем замены метил-2-амино-4-метоксибензоата следующими фрагментами 1-1, заменяя (R)-1-(m-толил)этан-1-амин следующими фрагментами 1-2 и, наконец, со ссылками на процедуры стадии С в Примере 7.

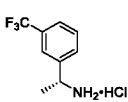
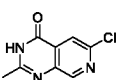
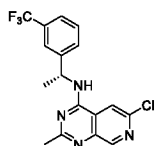
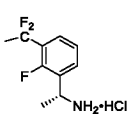
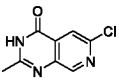
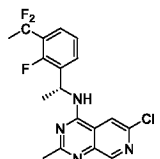
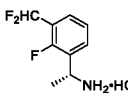
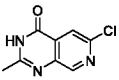
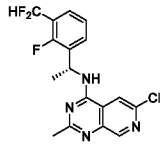
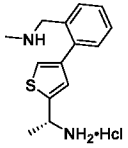
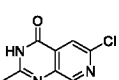
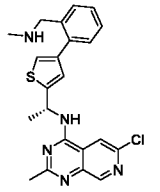
Таблица 1:

Примеры	Фрагменты 1-1	Фрагменты 1-2	Соединение	$[M+H]^+$	1H ЯМР
44				439,150 5	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 6,97 (кв., $J = 1,8$ Гц, 2H), 6,81 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,68 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,85 (дд, $J = 1,4, 14,1$ Гц, 6H), 1,65 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).
45				489,146 9	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,41-7,12 (т, $J=70$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 2,6, 4,6$ Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,63 (кв., $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,89 (дд, $J = 1,3, 13,9$ Гц, 6H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).
46				471,155 6	1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (д, $J = 13,7$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,63 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,89 (д, $J = 13,8$ Гц, 6H), 1,65 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

47				456,185 4	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,78 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,87 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,69 (дд, $J = 2,4, 13,8$ Гц, 6H), 1,55 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).
----	---	---	---	--------------	---

Следующие промежуточные соединения (Таблица 2-1) были получены в соответствии с процедурами, описанными в Примере 19, и, в частности, промежуточные соединения с 2a-1 по 2a-6 были получены путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин со следующими фрагментами а и приведением в контакт фрагментов а с соответствующим фрагментом b.

Таблица 2-1:

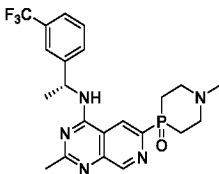
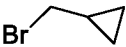
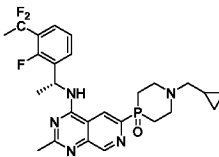
No.	Фрагменты a	Фрагменты b	Промежуточные продукты
2a-1			
2a-2			
2a-3			
2a-4			

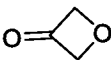
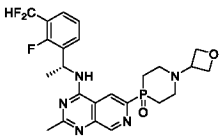
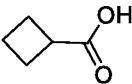
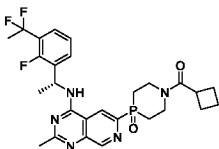
2a-5			
2a-6			

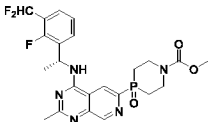
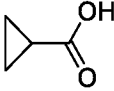
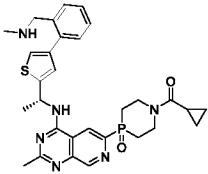
Примеры с 48 по 60 (Таблица 2) могут относиться к процедурам, описанным в Примере 10, и, в частности, соединения с 48 по 60 получали путем замены соединения 7-1 полученными промежуточными соединениями с 2a-1 по 2a-6 и замены уксусного ангидрида на следующие фрагменты 2 для проведения реакции замещения, восстановительного аминирования или конденсации.

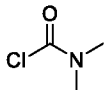
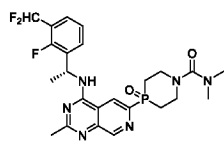
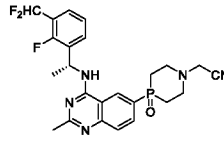
Таблица 2:

Примеры	Промежуточные продукты	Фрагменты 2	Соединение	$[M+H]^+$	1H ЯМР
48	2a-1			508,209 2	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,94 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 5,67 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,06 – 2,87 (м, 4H), 2,67 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,42 – 2,32 (м, 2H), 1,88 (т, J = 15,8 Гц, 2H), 1,64 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

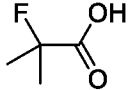
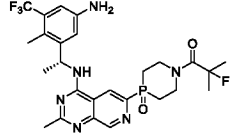
49	2a-1	Формальдегид		464,184 1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,95 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 5,67 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,91 – 2,80 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,44 – 2,33 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,65 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
50	2a-2			518,230 0	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,82 (дд, J = 6,7, 0,6 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 10,6, 4,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,87 (кв., J = 7,0 Гц, 1H), 3,25 – 3,04 (м, 4H), 2,68 – 2,58 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,47 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H), 1,99 (т, J = 18,6 Гц, 3H), 1,71 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,98 – 0,91 (м, 1H), 0,60 – 0,54 (м, 2H), 0,18 (кв., J = 4,6 Гц, 2H).

51	2a-3			506,13	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,11 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,89 – 8,78 (м, 1H), 7,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 54,8 Гц, 1H), 5,87 (кв., J = 7,1 Гц, 1H), 4,70 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,61 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,72 (м, 1H), 2,83 (м, 4H), 2,63 (д, J = 11,9 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,15 (д, J = 17,0 Гц, 2H), 1,72 (м, 3H).
52	2a-2			546,225 7	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,02 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,80 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 20,9, 11,5 Гц, 1H), 3,87 – 3,69 (м, 3H), 3,46 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,40 – 2,18 (м, 4H), 2,18 – 2,09 (м, 2H), 2,08 – 1,88 (м, 6H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,63 (д, J =

					7,1 Гц, 3H).
53	2a-3	Оксалилхлорид и метоксид натрия		508,171 6	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,09 (с, 1H), 8,84 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 54,8 Гц, 1H), 5,86 (кв., J = 7,1 Гц, 1H), 4,07 – 3,98 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,55 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,15 – 2,06 (м, 2H), 1,72 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
54	2a-4			575,234 1	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,14 (с, 1H), 8,79 – 8,77 (м, 1H), 7,52 – 7,49 (м, 1H), 7,42 – 7,35 (м, 3H), 7,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 6,12 – 6,07 (м, 1H), 4,33 – 4,20 (м, 2H), 4,12 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,98 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,51 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,17 – 2,20 (м,

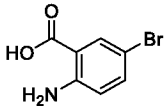
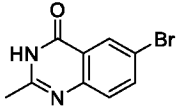
					1H), 2,08 (м, 2H), 1,83 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,94 м, 2H), 0,88 (м, 3H).
55	2a-3			521,206 1	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,84 (дд, J = 6,7, 0,9 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,87 (м, 1H), 3,75 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,61 (h, J = 6,6 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,22 – 2,05 (м, 2H), 1,72 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
56	2a-5			488,17	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 – 8,81 (м, 2H), 8,07 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 2H), 7,51 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,83 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,07 – 2,91 (м, 4H), 2,47 – 2,35 (м, 5H), 2,06 (т, J = 16,1 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

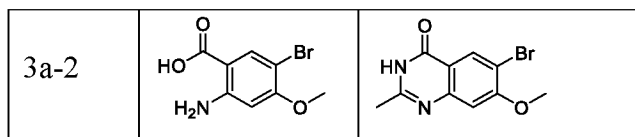
57	2a-5			534,15	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 – 8,81 (м, 2H), 8,06 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 2H), 7,51 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 5,83 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,08 – 2,92 (м, 7H), 2,82 (с, 3H), 2,43 – 2,33 (м, 5H), 1,97 (т, J = 15,8 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
58	2a-6			549,236 4	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,09 (с, 1H), 8,85 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,76 (кв., J = 7,0 Гц, 1H), 4,19 – 3,94 (м, 4H), 3,05 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 2,60 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,50 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,13 (с, 2H), 1,62 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,16 (т, J = 6,6 Гц, 6H).
59	2a-6			565,211 1	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,87 – 8,84 (м, 1H), 7,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J =

					2,4 Гц, 1H), 5,76 (кв., J = 6,9 Гц, 1H), 4,46-4,03 (м, 4H), 2,67-2,56 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,25-2,14 (м, 2H), 1,62 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36 – 1,30 (м, 4H).
60	2a-6			567,225 9	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,09 (с, 1H), 8,85 (дд, J = 6,8, 0,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,76 (кв., J = 7,0 Гц, 1H), 4,36-4,15 (м, 4H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,21-2,12(м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,62 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Следующие промежуточные соединения (Таблица 3-1) были получены в соответствии с процедурами стадии А в Примере 9, и, в частности, следующие промежуточные соединения с 3a-1 по 3a-2 были получены путем замены 5-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты на следующие фрагменты 2a.

Table 3-1:

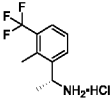
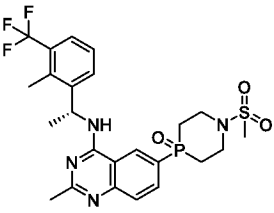
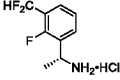
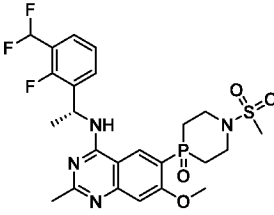
No.	Фрагменты 2a	Промежуточные продукты
3a-1		

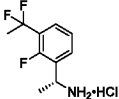
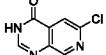
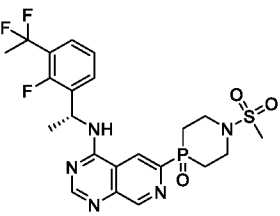


Следующие Примеры с 61 по 64 (Таблица 3) были получены в соответствии с процедурами, описанными в Примере 19, и, в частности, соединения с 61 по 64 были получены путем замены гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин со следующими фрагментами 3-1 и замену соединения 9-1 на полученные промежуточные соединения.

Table 3:

Примеры	Фрагменты 3-1	Промежуточные продукты	Соединение	[M+H] ⁺	¹ H ЯМР
61		3a-1		517,14 67	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,68 (дд, J = 13,2, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,77 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,03 (кв., J = 7,1 Гц, 1H), 4,02 – 3,86 (м, 2H), 3,50 (qd, J = 12,8, 11,9, 2,2 Гц, 2H), 2,86 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,47 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,69 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

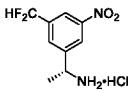
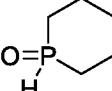
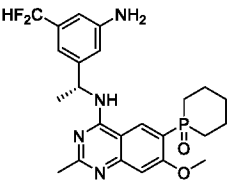
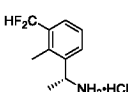
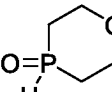
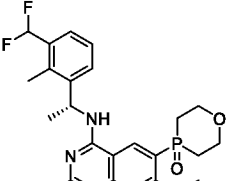
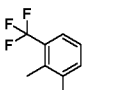
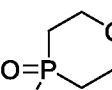
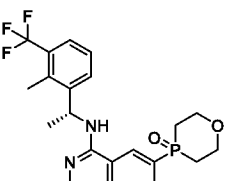
62		3a-1		541,15 84	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,68 (дд, J = 13,2, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,74 (кв., J = 7,0 Гц, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,68 – 3,38 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,55 (д, J = 1,6 Гц, 3H), 2,47 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,55 (д, J = 7,0 Гц, 3H).
63		3a-2		557,15 97	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11-6,89 (м, 2H), 5,86 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 26,7, 13,4 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,66 – 3,52 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,79 – 2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,12 (дд, J = 18,2, 15,7 Гц, 2H), 1,69 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

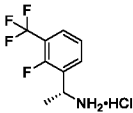
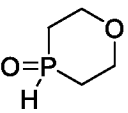
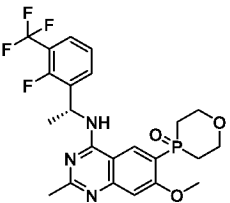
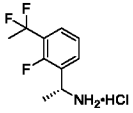
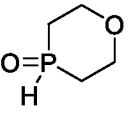
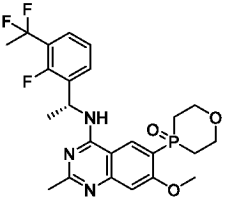
64				528,07	^1H ЯМР (500 МГц, Chloroform-d) δ 9,17 (с, 1H), 8,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,76 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 6,99 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,81 – 5,71 (м, 1H), 3,9 – 3,8 (м, 2H), 3,75 – 3,65 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,60 (dm, 2H), 2,27 – 2,13 (м, 2H), 1,87 (т, J = 18,6 Гц, 3H), 1,60 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 15,0 Гц, 1H).
----	---	---	---	--------	---

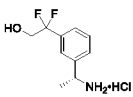
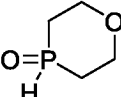
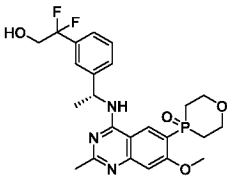
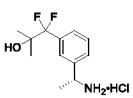
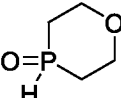
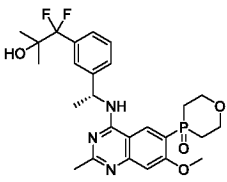
Следующий Пример 65 (Таблица 4) может относиться к процедурам Примера 35, и, в частности, соединение 65 было получено путем замены соединения 9-1 промежуточным соединением 3а-2, заменой гидрохлорида (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин соответствующими фрагментами 4-1, заменяя соединение 35-2 соответствующими фрагментами 4-2 для реакции и, наконец, со ссылкой на процедуры стадии С в Примере 7. Следующие Примеры с 66 по 71 (Таблица 4) могут относиться к процедурам, описанным в Примере 35, и, в частности, соединения с 66 по 71 получали путем замены соединения 9-1 на промежуточное соединение 3а-2, заменяя гидрохлорид (R)-1-(3-(трифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин следующими фрагментами 4-1 и заменой соединения 35-2 на следующие фрагменты 4-2.

Таблица 4:

Примеры	Фрагменты 4-1	Фрагменты 4-2	Соединение	$[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР
---------	---------------	---------------	------------	-------------------------	------------------

65				475,213 1	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 1,7$ Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,58 (т, $J = 56,6$ Гц, 1H), 5,64 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,08 – 1,96 (м, 6H), 1,89 – 1,83 (м, 1H), 1,63 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,54 (дд, $J = 8,5, 14,6$ Гц, 1H).
66				476,190 8	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 55,3$ Гц, 1H), 5,86 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,23 – 4,06 (м, 4H), 4,03 (с, 3H), 2,70 (м, 2H), 2,56 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,63 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).
67				494,181 6	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,29 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,83 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,25 – 4,07 (м, 4H), 4,03 (с, 3H), 2,70 (тд, $J = 11,0, 10,6, 5,3$ Гц, 2H), 2,64 (д, J

					= 1,7 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,04 (м, 2H), 1,63 (д, J = 7,0 Гц, 3H).
68				498,156 6	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,64 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,84 (кв., J = 7,1 Гц, 1H), 4,27 – 4,07 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,13 – 1,99 (м, 2H), 1,70 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
69				494,181 5	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,63 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 7,59 – 7,54 (м, 1H), 7,42 (тд, J = 1,7, 7,4 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,86 (кв., J = 7,1 Гц, 1H), 4,22 – 4,08 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 2,71 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,02 (м, 5H), 1,68 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

70				492,186 2	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,11 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,73 (кв., $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,22 – 4,08 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 3,87 (т, $J = 13,5$ Гц, 2H), 2,74 – 2,64 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).
71				520,217 9	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 1H), 7,42 – 7,33 (м, 2H), 7,11 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,71 (м, 1H), 4,24 – 4,07 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,09 – 2,01 (м, 2H), 1,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,20 (с, 6H).

Пример анализа 1. Анализ на ингибирование активности фосфорилирования на уровне клеток In Vitro.

1.1 Тестовые реагенты и инструменты

1.1.1 Тестовые реагенты

Название	Производитель/источник	Каталожный номер/номер теста
среда RPMI	Hyclone	SH30809,01
FBS	Gibco	10099-141
ФСБ	Sangon Biotech	B040100-0005
Tween-20	Sinopharm Chemical	30189328

	Reagent Co., Ltd.	
BSA	SIGMA	B2064
4% полиоксиметилен	BBI	E672002-0500
Метанол	Merk	103726
Антикроличий IgG (H+L), фрагмент F(ab') ₂ (конъюгат Alexa Fluor® 647)	Biodragon	4414S
Антикроличьи IgG (H+L) (Dylight™ 800 4× ПЭГ Конъюгат)	CST	5151
Фосфо-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) антитело	CST	9101S
GAPDH(2B8) мышинное mAb	Biodragon	B1030
384-луночный микропланшет с прозрачным дном PS/полимерная подложка	Nunc	142761

1.1.2 Инструменты

Название	Производитель	Модель
Клеточный инкубатор	Thermo	371
Флуоресцентный инвертированный микроскоп	NOVEL	XD-202
Ультра чистый стол	AIRTECH	BCM-1000A
Центрифуга	Sigma	3K15
Пористый шейкер	Vortex	Gentus3
Центрифуга для микропланшетов	ALLSHENG	Mini-P25
Полностью автоматический счетчик клеток	Nexcelom	Cellometer Auto T4
Ультра микрошприц	Tecan	D300E
Двухрежимная	Azure Biosystems	Sapphire RGBNIR

мультиспектральная лазерная система визуализации Sapphire™		
Пипетка	Raining	0,5-10 мкл
Пипетка	Raining	2-20 мкл
Пипетка	Thermo	10-100 мкл
Пипетка	Thermo	20-200 мкл
Пипетка	Thermo	100-1000 мкл
Электрическая пипетка	Thermo	9501
Электрическая пипетка	Eppendorf	8-канальная, 5–100

1.2 Способ тестирования активности фосфорилирования на уровне клеток *in vitro*

Чашку с клетками немелкоклеточного рака легкого человека H358 (Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.) в логарифмической фазе роста и хорошим состоянием клеток добавляли в центрифужную пробирку и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут в низкоскоростной настольной центрифуге. Супернатант отбрасывали и добавляли 5 мл посевной среды, содержащей 5% FBS, используя пипетку для ресуспендирования клеток. Суспензию клеток загружали на счетчик клеток для подсчета и разбавляли средой для посева, чтобы довести плотность клеток до $1,5 \times 10^5$ клеток/мл. Клетки высевали на черный 384-луночный планшет с прозрачным дном по 40 мкл/лунку с использованием многоканальной пипетки и культивировали в течение ночи в клеточном инкубаторе при 37 °C, 5% CO₂ и насыщенной влажности. Соединение вносили с помощью ультрамикрошприца Tecan D300e. Через 1 ч среду удаляли, в каждую лунку добавляли по 40 мкл 4% полиоксиметилена, инкубировали 20 мин при комнатной температуре и промывали ФСБ. В каждую лунку добавляли по 40 мкл метанола, планшет инкубировали 10 мин при комнатной температуре и промывали PBST. В каждую лунку добавляли по 20 мкл 5% блокирующего буфера BSA, блокирующий буфер удаляли после блокирования планшета в течение 1 ч при комнатной температуре. В каждую лунку добавляли 20 мкл смешанного раствора первичных антител, где анти-pERK кролика разбавляли до 1:1000 (конечная концентрация), а мышинные анти-GAPDH разбавляли до 1:5000 (конечная концентрация), и планшет инкубировали. ночь при 4°C и промывали PBST. 20 мкл смешанного раствора вторичного антитела добавляли в каждую лунку, при этом козье антикроличье 800 и козье антимышиное 647 разводили в соотношении 1:1000 (конечная концентрация), и планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 45 минут и промывали PBST. Показания были просканированы с помощью Azure

Biosystems, значения EC_{50} были рассчитаны и проанализированы с использованием четырехпараметрической логистической модели с логарифмом концентрации соединения по оси абсцисс и соотношением ингибирования фосфорилирования по оси ординат, и результаты показаны в Таблице 5.

Таблица 5

Примеры	EC_{50} (нМ)
12	103
14	108
15	148
17	82
18	71

Пример теста 2. Тест обмена гуанинового нуклеотида

Этот тест количественно исследует способность SOS1 опосредовать активацию KRAS. В систему добавляли KRAS G12C с His-меткой, анти-His-антитело, меченное лантанидом Eu, объединяли с системой, затем добавляли вспомогательный белок SOS1cat и аналог GTP EDA-GTP-DY-647P1 с флуорофором, аналог GTP с флуорофор загружали на KRAS G12C с помощью вспомогательного белка, после чего происходил энергетический резонансный перенос между анти-6HIS-Cryptate (FRET-донор) и EDA-GTP-DY-647P1 (FRET-акцептор). Однако после предварительной обработки соединениями-ингибиторами SOS1 способность SOS1 связывать и опосредовать активацию KRAS ослаблялась, а также ослаблялась способность FRET между донором и акцептором.

2.1 Тестовые реагенты и инструменты

2.1.1 Тестовые реагенты

Название	Производитель/источник	Каталожный номер/номер теста
His-KRAS G12C	Собственное производство	TQB3822PP01a
SOS1cat	Собственное производство	TQB3822PP02
Анти-6HIS-криптат	Cisbio	61HISKLA
EDA-GTP-DY-647P1	Jena Bioscience	NU-820-647P1

HEPES pH 7,4	Thermo	15630080
NaCl	Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.	10019318
MgCl ₂	Sigma	M8266
DTT	Promega	V3151
BSA	Sigma	B2604
DMCO	Sigma	D4540
Igepal	Sigma	I3021

2.1.2 Инструменты

Название	Производитель	Модель
Пипетка	Thermo	100-1000 мкл
Пипетка	Thermo	20-200 мкл
Пипетка	Thermo	10-100 мкл
Пипетка	RNIN	2-20 мкл
Пипетка	RNIN	0,5-10 мкл
Ультра микрошприц	Tecan	D300E

2.2 Процедура теста с обменом нуклеотидов

Получение His-KRAS G12C: последовательность K-Ras4B-G12C (UniProt P01116-2, аминокислоты 1–169) подвергали оптимизации кодонов и синтезу генов и, наконец, субклонировали в вектор pET-30a(+) и трансформировали в BL21(DE3) компетентность; правильный клон отбирали, культивировали в среде ТВ и индуцировали для экспрессии при низкой температуре с помощью IPTG; и бактерии собирали. Разрушение клеток проводили с помощью ультразвукового дезинтегратора, а супернатант собирали центрифужным фильтрованием. Очистку проводили с помощью Ni Sepharose HP и Superdex 200 мкг (16/60) с получением белков с чистотой > 90%, которые анализировали на активность.

Получение SOS1cat: последовательность SOS1 человека (UniProt Q07889, аминокислоты 564–1049) подвергли оптимизации кодонов и синтезу генов и, наконец, субклонировали в вектор pET-30a(+) и трансформировали в BL21(DE3) компетентность; правильный клон отбирали, культивировали в среде ТВ и индуцировали для экспрессии при низкой температуре с помощью IPTG; и бактерии собирали. Разрушение клеток проводили с помощью ультразвукового дезинтегратора, а супернатант собирали

центрифужным фильтрованием. Очистку проводили с помощью Ni Sepharose HP, Superdex 200 мкг (16/60) и Superdex 200 мкг (16/60) с получением белков чистотой > 90%, активность которых анализировали.

Тестовый буфер готовили со следующими компонентами: HEPES pH 7,4: 20 mM; NaCl: 150 mM; MgCl₂: 0,5 mM; DTT: 2 mM; BSA: 0,05%; и Igepal: 0,0025%.

Рабочий раствор KRAS G12C, рабочий раствор SOS1cat и контрольный раствор готовили с тестовыми буферами; при этом рабочий раствор KRAS G12C содержал 100 нМ His-KRAS G12C и 2 нМ анти-His-тербия; рабочий раствор SOS1cat содержал 20 нМ SOS1cat и 200 нМ EDA-GTP-DY-647P1; контрольный раствор содержал 100 нМ EDA-GTP-DY-647P1.

Все процедуры испытаний были завершены при 20 °C. В каждую лунку опытной группы добавляли по 5 мкл рабочего раствора SOS1cat, в каждую лунку контрольной группы добавляли по 5 мкл холостого рабочего раствора и инкубировали планшет при 20°C в течение 10 мин. Затем соединение добавляли с помощью ультрамикрошприца Tecan D300e с максимальной конечной концентрацией 10 мкМ, смесь разбавляли в 2 раза последовательно для создания 8 градиентов концентрации и инкубировали при 20 °C в течение 30 мин. Наконец, в каждую лунку добавляли 5 мкл рабочего раствора KRAS G12C, планшет инкубировали в течение 15 минут при 20 °C и определяли соотношение флуоресценции при 665 нм/620 нм с помощью считывателя микропланшетов Envision для отражения степени конверсии нуклеотида. Степень ингибирования рассчитывали по следующей формуле: степень ингибирования (%) = (среднее значение группы отрицательного контроля – среднее значение экспериментальной группы)/(среднее значение группы отрицательного контроля – среднее значение контрольной группы) × 100%, где группа отрицательного контроля не содержала соединения, а остальные условия были такими же, как и в тестовой группе. Значения IC₅₀ были рассчитаны и проанализированы с использованием четырехпараметрической логистической модели с логарифмом концентрации соединения по оси абсцисс и соотношением ингибирования фосфорилирования по оси ординат, и результаты показаны в Таблице 6.

Пример испытания 3. Анализ связывания белка KRAS/SOS1.

Этот анализ можно использовать для определения эффективности соединений в ингибировании белок-белковых взаимодействий между SOS1 и KRAS G12C, с одной стороны, и для подтверждения молекулярного способа действия соединений, с другой стороны. Низкие значения IC₅₀ указывают на то, что соединения-ингибиторы SOS1 могут ингибировать белковые взаимодействия с высокой эффективностью.

3.1 Тестовые реагенты и буферы

3.1.1 Реагенты:

GST-SOS1 (564–1049), собственное производство: последовательность SOS1 человека (UniProt Q07889, аминокислоты 564–1049) была подвергнута оптимизации кодонов и синтезу генов и, наконец, субклонирована в вектор pGEX-4T-1 и трансформирована в BL21(DE3) компетентность; правильный клон отбирали, культивировали в среде ТВ и индуцировали для экспрессии при низкой температуре с помощью IPTG; и бактерии собирали. Разрушение клеток проводили с помощью ультразвукового дезинтегратора, а супернатант собирали центрифужным фильтрованием. Очистку проводили с помощью Ni Sepharose HP, и Superdex 200 мкг (16/60) с получением белков чистотой > 90%, активность которых анализировали;

Kras-G12C-6xHis (1–169), собственное производство: последовательность K-Ras4B-G12C (UniProt P01116-2, аминокислоты 1–169) подвергали оптимизации кодонов и синтезу генов и, наконец, субклонировали в вектор pET-30a(+) и трансформировали в BL21(DE3) компетентность; правильный клон отбирали, культивировали в среде ТВ и индуцировали для экспрессии при низкой температуре с помощью IPTG; и бактерии были собраны. Разрушение клеток проводили с помощью ультразвукового дезинтегратора, а супернатант собирали центрифужным фильтрованием. Очистку проводили с помощью Ni Sepharose HP, и Superdex 200 мкг (16/60) с получением белков чистотой > 90%, активность которых анализировали;

GDP (Sigma, кат. № G7127);

MAb Анти-GST-XL665 (Cisbio, кат. № 61GSTXLA);

MAb Анти-6HIS-Tb криптат Gold (Cisbio, кат. № 61HI2TLA).

3.1.2 Буферы:

Разбавляющий буфер (Cisbio, кат. № 62DLBDDF);

Буфер для обнаружения (Cisbio, кат. № 62DB2FDG);

Рабочий раствор GST-SOS1: приготовлен с использованием разбавляющего буфера с концентрацией 92 нМ;

Рабочий раствор GDP-Kras-G12C-His: приготовлен с использованием разбавляющего буфера, конечные концентрации GDP и Kras-G12C-His составляют 40 мкМ и 100 нМ соответственно;

Рабочий раствор антитела: готовят с использованием буфера для обнаружения, и концентрации MAb анти-GST-XL665 и MAb анти-6HIS-Tb криптат Gold равны 4× и

смешиваются в соотношении 1:1.

3.2 Процедуры тестирования:

В каждую лунку тестовой группы и отрицательной группы добавляли по 5 мкл рабочего раствора GST-SOS1, в каждую лунку контрольной группы добавляли по 5 мкл разбавляющего буфера; затем соединение вводили с помощью ультрамикрошприца Тесап D300е с максимальной конечной концентрацией 5000 нМ, смесь последовательно разбавляли в 3 раза для установления 7 градиентов концентрации и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин; далее в каждую лунку вносили по 5 мкл приготовленного заранее рабочего раствора GDP-Kras-G12C-His (GDP и Kras-G12C-His инкубировали 10 мин при комнатной температуре) и инкубировали 15 мин при комнатной температуре; и, наконец, в каждую лунку добавляли 10 мкл рабочего раствора антитела, планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 50 минут и определяли соотношение флуоресценции при 665 нм/620 нм с помощью считывателя микропланшетов Envision. Степень ингибирования рассчитывали по следующей формуле: степень ингибирования (%) = (среднее значение группы отрицательного контроля – среднее значение экспериментальной группы)/(среднее значение группы отрицательного контроля – среднее значение контрольной группы) × 100%, где группа отрицательного контроля не содержала соединения, а остальные условия были такими же, как и в тестовой группе. Значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием четырехпараметрической логистической модели с логарифмом концентрации соединения по оси абсцисс и соотношением ингибирования фосфорилирования по оси ординат, и результаты показаны в Таблице 6.

Пример испытания 4. Анализ ингибирующей пролиферацию клеток K562 активности.

Линию клеток K562 можно приобрести в Американской коллекции типовых культур (ATCC).

Клетки K562 в состоянии хорошего роста добавляли в центрифужную пробирку с плотностью клеток, доведенной до 3×10^4 /мл, и высевали на 96-луночный планшет (100 мкл/лунку). Клетки культивировали в течение ночи в клеточном инкубаторе, соединение загружали с помощью нанолитровой пипетки, чтобы конечная концентрация соединения составляла от 10000 нМ до 4,6 нМ, устанавливали 2 повторных лунки и устанавливали контроль. После непрерывного культивирования клеток в клеточном инкубаторе в течение 72 ч к ним добавляли реагент для детекции ССК-8 (Cell Counting Kit-8, Dojindo Laboratories Co., Ltd., 10 мкл/лунку); после инкубации клеток в клеточном

инкубаторе в течение 1 ч измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью ридера микропланшетов Envision; и кривую доза-реакция строили с помощью четырехпараметрического анализа, рассчитывали IC_{50} , и результаты показаны в Таблице 6.

Таблица 6

Примеры	Нуклеотидная конверсия HTRF IC_{50} (нМ)	Ингибирующее IC_{50} (нМ) при связывании KRAS-G12C/SOS1	Ингибирование пролиферации клеток K562 IC_{50} (нМ)
19	/	41	206
20	482	78	292
21	481	58	187
22	/	63	836
23	283	/	118
24	/	143	177
25	/	86	247
26	/	103	/
27	542	61	469
28	/	50	239
29	/	63	320
30	/	68	302
31	/	129	513
32	/	90	155
33	/	64	250
34	/	612	/
35	/	156	574
36	/	94	346
37	/	97	362
38	/	115	477
39	/	103	561

40	/	179	514
41	/	180	570
42	572	81	562
43	717	215	1068
44	724	/	/
45	694	/	1077
46	498	/	491
47	573	/	440
48	895	/	1573
49	1469	/	2152
50	456	/	334
51	/	100	282
52	455	/	95
53	504	/	93
54	486	/	84
55	/	87	280
56	/	88	507
57	/	204	2170
58	433	/	31
59	448	/	21
60	433	/	30
61	/	63	421
62	/	45	155
63	/	38	137
64	/	64	281
65	482	56	433
66	/	79	271
67	/	71	264
68	/	90	720
69	/	49	310

70	/	44	257
71	/	35	139

Пример испытания 5. Фармакодинамика ингибитора SOS1 в модели ксенотрансплантата опухоли рака поджелудочной железы человека PaCa-2 MIA у голых мышей

Самкам голых мышей BALB/C SPF (от Changzhou Cavens Laboratory Animal Ltd.) инокулировали подкожно 1×10^7 клеток MIA PaCa-2 (мутантные опухолевые клетки Kras G12C, Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.). Когда средний объем опухоли достигал около 200 мм^3 , животных разделяли на группы введения и контрольные группы, по 8 животных в каждой группе. День группировки определяли как d0, введение через зонд начинали в d1, введение осуществляли два раза в день, а объем введения в группе введения составлял 10 мл/кг. Контрольный носитель вводили контрольной группе. Мышам вводили соединение последовательно, объем опухоли измеряли 2–3 раза в неделю, при этом мышей взвешивали и записывали данные; Общее поведение мышей наблюдали и регистрировали каждый день. После завершения эксперимента опухоли удаляли, взвешивали и фотографировали.

Формула расчета объема опухоли:

Объем опухоли (мм^3) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (где a представляет собой больший диаметр, а b представляет собой меньший диаметр);

Относительная скорость пролиферации опухоли (T/C%) относится к проценту относительного объема опухоли в группах лечения и контроля в определенный момент времени;

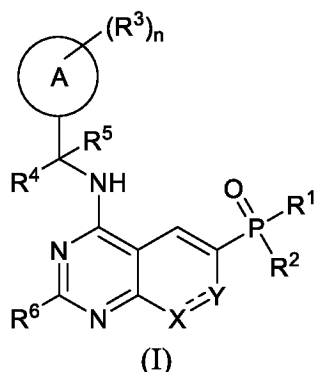
Степень ингибирования роста опухоли (TGI%) рассчитывали по следующей формуле: $\text{TGI\%} = (1 - \text{масса опухоли в экспериментальной группе} / \text{масса опухоли в контрольной группе}) \times 100\%$;

Формула расчета скорости изменения веса (WCR) (%): $\text{WCR} = (W_{t_i} - W_{t_0}) / W_{t_0} \times 100\%$, где W_{t_0} — масса тела животного при группировании (т. е. d0), W_{t_i} — масса тела животного при каждом измерении.

Соединение, описанное в настоящем документе, обладает хорошей фармакодинамической активностью *in vivo*.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



где,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a, C(O), N и NR^b;

« » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X и Y;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогена, циано, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, где C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси;

R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, NH(R^c)-C₁₋₆ алкила- и N(R^c)(C₁₋₆ алкил)-C₁₋₆ алкила- или R¹, R² и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 5-10-членный гетероцикл, где C₁₋₆ алкил или 5-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, O=, HN=, C₁₋₆ алкил-N=, C₁₋₆ алкила-, C₁₋₆ алкил-C(O)-, C₁₋₆ алкил-S(O)₂-, 3-6-членного циклоалкила-S(O)₂-, C₁₋₆ алкил OC(O)-, C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкила-, C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-C(O)-, амино-C(O)-, моно(C₁₋₆ алкил)амино-C(O)-, ди(C₁₋₆ алкил)амино-C(O)-, амино-C₁₋₆ алкил-C(O)-, моно(C₁₋₆ алкил)амино-C₁₋₆ алкил-C(O)-, ди(C₁₋₆ алкил)амино-C₁₋₆ алкил-C(O)-, амино-C(O)-C₁₋₆ алкила-, моно(C₁₋₆ алкил)амино-C(O)-C₁₋₆ алкила-, ди(C₁₋₆ алкил)амино-C(O)-C₁₋₆ алкила-, 3-6-членного циклоалкила-, 3-6-членного циклоалкил-C(O)-, 3-6-членного циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, 3-6-членного гетероциклоалкила-, 3-6-членного гетероциклоалкил-C(O)-, 3-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкила-, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила- и C₁₋₆ алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами или цианогруппами, где R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом и O=;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного кольца и 8-12-членного конденсированного гетероциклического кольца;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, галогена, C₁₋₈ алкила-, 3-6-членного циклоалкила- и фенила, где C₁₋₈ алкил-, 3-6-членный циклоалкил- или фенил необязательно замещен одним или более R^d,

R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена и C₁₋₆ алкил-NH-C₁₋₆ алкила-;

R⁴ и R⁵ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена.

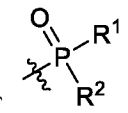
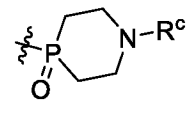
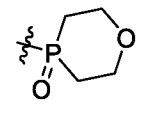
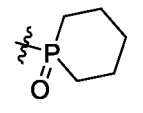
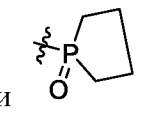
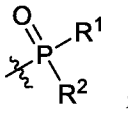
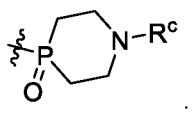
2. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X выбран из группы, состоящей из CR^a и NR^b, и Y выбран из группы, состоящей из CR^a, C(O), N и NR^b; или, X и Y оба выбраны из CR^a; или X выбран из CH, и Y выбран из CR^a; или X выбран из CH, и Y выбран из группы, состоящей из C(OH), C(OCH₃), C(OCHF₂), C(OCH₂F), CF и C(OCF₃); или X выбран из CH, и Y выбран из N; или X выбран из N(CH₃), и Y выбран из C(O); или X выбран из группы, состоящей из CF и C(CN), и Y выбран из группы, состоящей из CH и N.

3. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогено, циано, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси, где C₁₋₄ алкил и C₁₋₄ алкокси необязательно замещены одним или более атомами дейтерия или галогена; или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогено, циано и C₁₋₄ алкокси, где C₁₋₄ алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия, или одним или более атомами фтора; или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогено, циано и C₁₋₄ алкокси, где C₁₋₄ алкокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия, или 1 или 2 атомами фтора; или, R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, фтора, циано, метокси, монофторметокси и дифторметокси, где метокси необязательно замещен 3 атомами дейтерия; или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, фтора, циано, CH₃O-, CD₃O-, CH₂FO- и CHF₂O-.

4. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, где R^b выбран из C₁₋₆ алкила; или R^b выбран из C₁₋₄ алкила; или R^b выбран из C₁₋₃ алкила; или R^b выбран из метила.

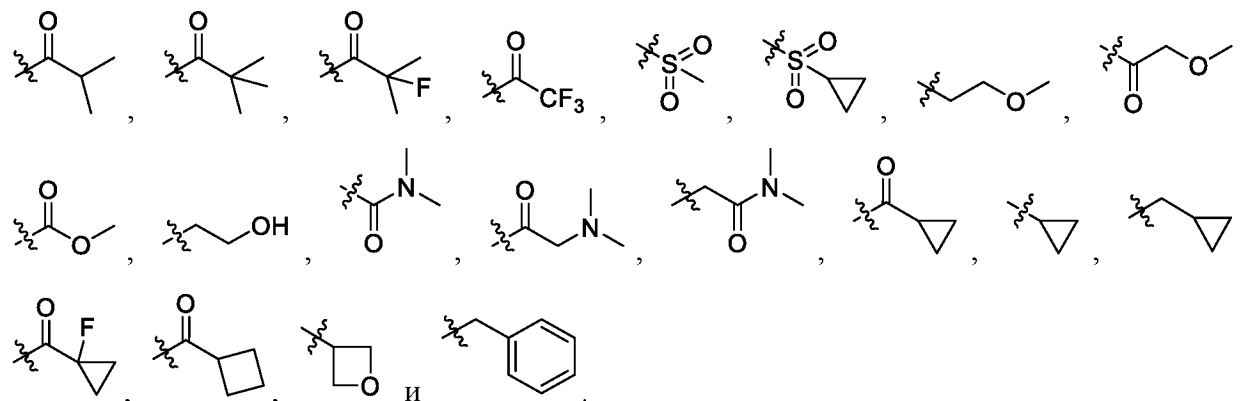
5. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–4, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $NH(R^c)-C_{1-3}$ алкила- и $N(R^c)(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкила-; или R^1 и R^2 каждый независимо выбран из C_{1-3} алкила; или R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила и этила.

6. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–4, где R^1 , R^2 и атом фосфора, с которым они оба связаны, вместе образуют 5-10 членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-10 членного гетероцикла необязательно содержат один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-10 членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^c , и когда кольцевые атомы содержат N атом, N связан с R^c ; или, R^1 , R^2 и атом фосфора, с которым они оба связаны, вместе образуют 5-8 членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-8 членного гетероцикла необязательно содержат один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов N и O, и если кольцевые атомы содержат N атом, N связан с R^c ; или, R^1 , R^2 и атом фосфора, с которым они оба связаны, вместе образуют 5 членный или 6 членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5 членного или 6 членного гетероцикла необязательно содержат один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов N и O, и если кольцевые атомы

содержат атом N, N связан с R^c ; или структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из структурных фрагментов , ,  и ; или, структурный фрагмент  является структурным фрагментом .

7. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–6, где каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила-, C_{1-3} алкил- $C(O)-$, C_{1-3} алкил- $S(O)_2-$, 3-5 членного циклоалкила- $S(O)_2-$, C_{1-3} алкил $OC(O)-$, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила-, C_{1-3} алкил- $O-CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкила)амино- $C(O)-$, ди(C_{1-3} алкила)амино- $CH_2-C(O)-$, ди(C_{1-3} алкила)амино- $C(O)-CH_2-$, 3-5 членного циклоалкила-, 3-5 членного циклоалкила- $C(O)-$, 3-5 членного циклоалкила- CH_2- , 3-5 членного гетероциклоалкила-, фенила- CH_2- и C_{1-3} алкила-, замещенного одним гидроксидом или циано, где R^c необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, если не представляет собой водород; или каждый R^c независимо

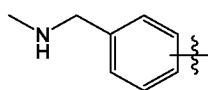
выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, , , ацетила,

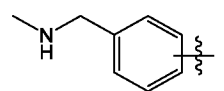


8. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, 8-10 членного конденсированного кольца и 8-10 членного конденсированного гетероциклического кольца; или кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, 8-10 членного бензоциклоалкила и 8-10 членного бензогетероциклоалкила; или кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, тиенила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 2,3-дигидробензофуранила и бензофуранила.

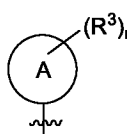
9. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–8, где n равно 0, 1 или 2; или n равно 1, 2 или 3; или n равно 2.

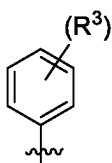
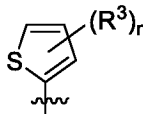
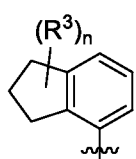
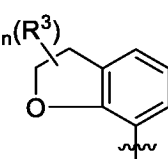
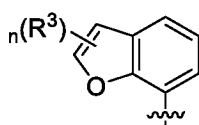
10. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–9, где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, галогено, C_{1-4} алкила и фенила, где C_{1-4} алкил или фенил необязательно замещен одним или более R^d , и R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогено и C_{1-3} алкил-NH- C_{1-3} алкила-; или каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, галогено, C_{1-4} алкила и фенила, где C_{1-4} алкил или фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R^d , и R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, фтора и метил-NH-метила-; или каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, фтора, метила, трифторметила, $-CF_2CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$,

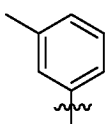
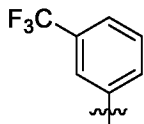
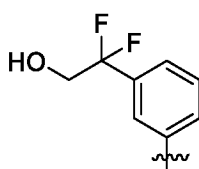
$-CF_2C(CH_3)_2OH$ и ; или, каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, фтора, метила, трифторметила, $-CF_2CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$,

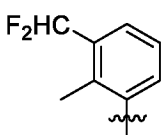
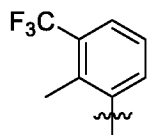
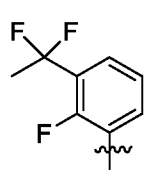
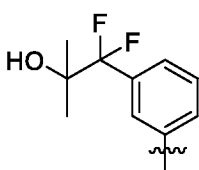
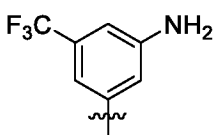
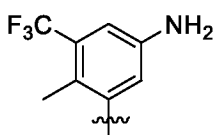
$-CF_2C(CH_3)_2OH$ и .

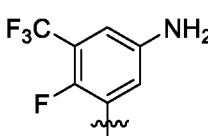
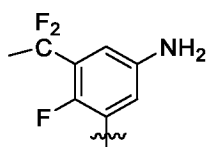
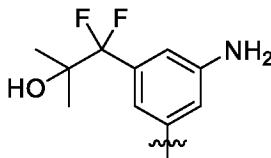
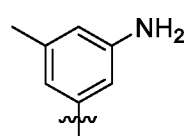
11. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически

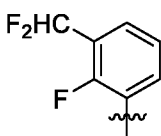
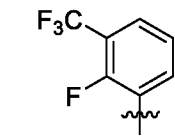
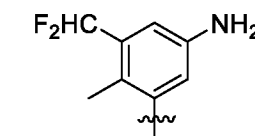
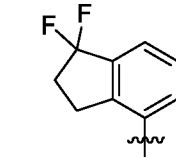
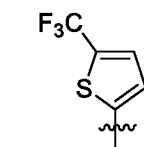
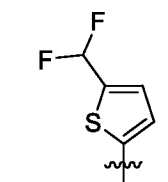
приемлемая соль по любому из пп. 1–10, где структурный фрагмент  выбран из

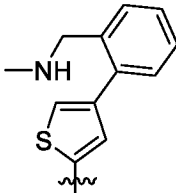
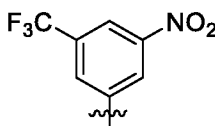
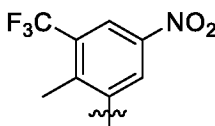
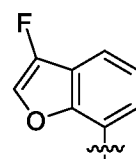
группы, состоящей из , , ,  и ,

дополнительно выбран из группы, состоящей из , , ,

, , , , , ,

, , , , ,

, , , , , ,

, , ,  и .

12. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–11, где R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена; или R^4 выбран из метила, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где указанный метил необязательно замещен одним или более фторами; или R^4 выбран из группы, состоящей из метила и $-CH_2F$, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия; или R^5 выбран из C_{1-3} алкила, и R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена; или R^5 выбран из группы, состоящей из метила и $-CH_2F$, и R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия.

13. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–12, где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена; или R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и метила, где указанный метил необязательно замещен 1, 2 или 3 фторами; или R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, метила и $-CH_2F$; или R^6 выбран из метила.

14. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–13, где,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a и N, например, X и Y оба выбраны из CR^a , или X представляет собой CR^a и Y представляет собой N;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкокси; предпочтительно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и метокси;

« $\equiv$ » представляет собой двойную связь;

R^1 , R^2 и атом фосфора, к которому они оба присоединены, вместе образуют 6-членный гетероцикл, где кольцевые атомы 6-членного гетероцикла содержат по меньшей мере один атом N или атом O, и если кольцевые атомы содержат атом N, N соединен с R^c; предпочтительно содержат один атом N, и N соединен с R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкил- $S(O)_2$ - и C_{3-6} циклоалкил- $S(O)_2$ - (предпочтительно метилсульфонила или циклопропилсульфонила);

кольцо A выбрано из C_{6-10} арила, предпочтительно C_6 арила;

n равно 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 2;

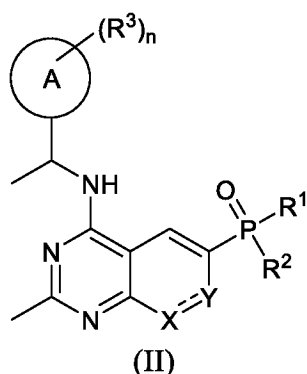
каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогено и C_{1-8} алкила, где C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, где указанный галоген представляет собой предпочтительно F, и указанный C_{1-8} алкил представляет собой предпочтительно C_{1-4} алкил, и более предпочтительно метил или этил;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более фторами; предпочтительно, R^4 выбран из водорода и R^5 выбран из метила, или R^4 выбран из метила и R^5 выбран из водорода;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, например, R^6 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метила необязательно замещенного одним или более атомами галогена, например, $-CH_2F$.

15. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–14, где соединение формулы (I), его стереоизомер

или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединения формулы (II), его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли,



где,

X и Y каждый независимо выбран из группы, состоящей из CR^a , $C(O)$, N и NR^b ;

« ----- » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X и Y;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен одним или более атомами дейтерия или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $NH(R^c)$ - C_{1-6} алкила- и $N(R^c)(C_{1-6}$ алкил)- C_{1-6} алкила-, или R^1 , R^2 и атом фосфора, с которым они оба связаны, вместе образуют 5-8 членный гетероцикл, где кольцевые атомы 5-8 членного гетероцикла содержат по меньшей мере один атом N, и N связан с R^c ;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил- $C(O)$ -, C_{1-6} алкил $OC(O)$ -, C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкила-, C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил- $C(O)$ -, амино- $C(O)$ -, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)$ -, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)$ -, амино- C_{1-6} алкил- $C(O)$ -, моно(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)$ -, ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил- $C(O)$ -, амино- $C(O)$ - C_{1-6} алкила-, моно(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)$ - C_{1-6} алкила-, ди(C_{1-6} алкил)амино- $C(O)$ - C_{1-6} алкила-, 3-6 членного циклоалкила-, 3-6 членного циклоалкил- $C(O)$ -, 3-6 членного циклоалкил- C_{1-6} алкила-, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила- и C_{1-6} алкила-, замещенного одним или более гидроксигруппами, где указанный R^c необязательно замещен одним или более атомами галогена, если он не является водородом;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила и 8-12 членного конденсированного кольца;

n равно 0, 1, 2 или 3;

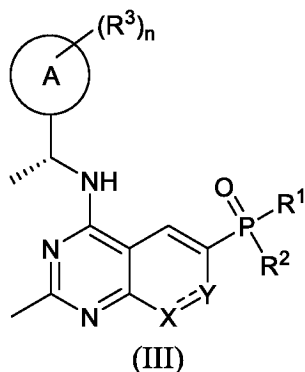
каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, галогена,

C_{1-8} алкила и 3-6-членного циклоалкила, где C_{1-8} алкил и 3-6-членный циклоалкил необязательно замещены одним или более R^d ,

R^d выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы и галогена;

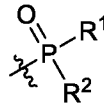
или,

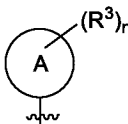
соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединения формулы (III), его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли,



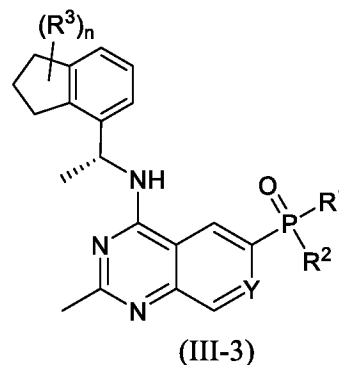
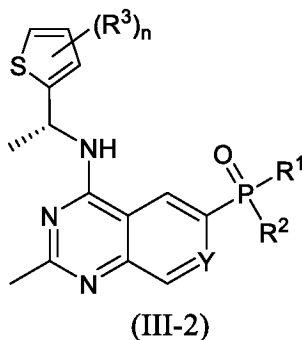
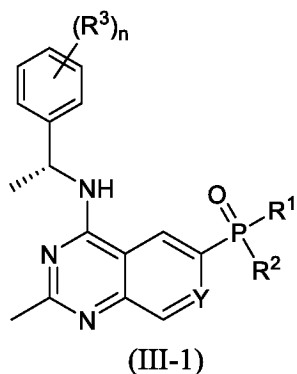
где,

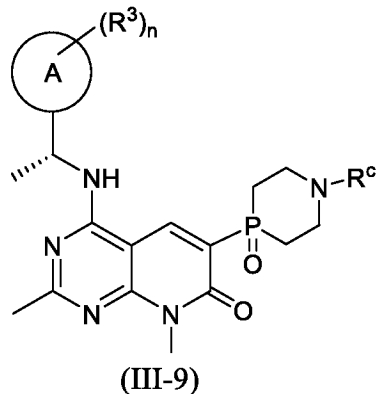
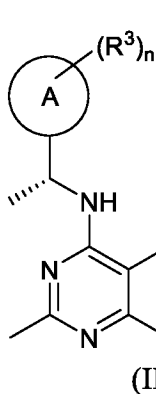
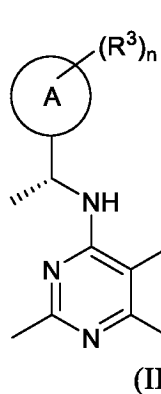
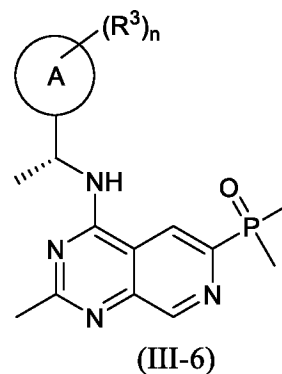
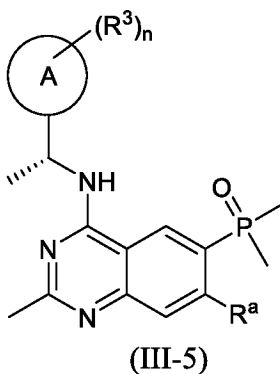
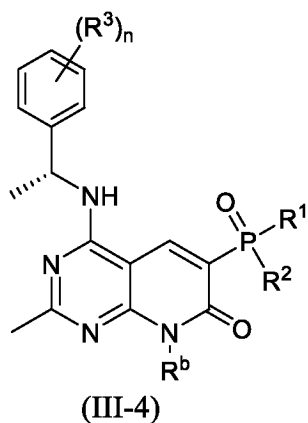
R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, n, кольцо A и  являются такими, как определено в любом

из пп. 1–14; или структурный фрагмент  является таким, как определено в п. 6;

или структурный фрагмент  является таким, как определено в п. 11;

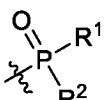
предпочтительно, соединение формулы (III), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из соединения формулы (III-1), соединения формулы (III-2), соединения формулы (III-3), соединения формулы (III-4), соединения формулы (III-5), соединения формулы (III-6), соединения формулы (III-7), соединения формулы (III-8) и соединения формулы (III-9), их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей,

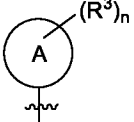
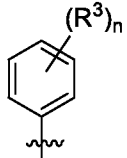
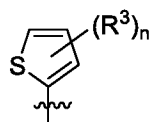
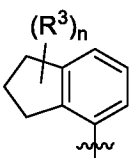




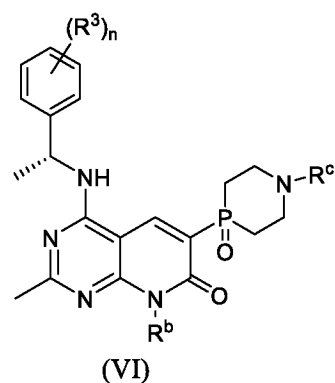
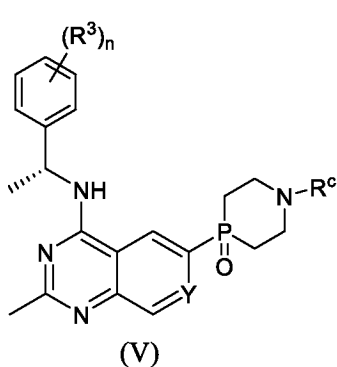
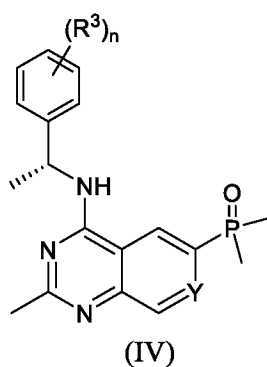
где,

R^1 , R^2 , R^3 , Y, n, кольцо A, R^a , R^b и R^c являются такими, как определено в любом из

пп. 1–14; или структурный фрагмент  является таким, как определено в п. 6;

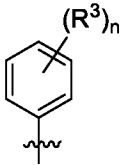
или,структурные фрагменты , ,  и  являются такими, как определено в п. 11;

предпочтительно, соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, или соединение формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, выбран из группы, состоящей из соединения формулы (IV), соединения формулы (V) и соединения формулы (VI), их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей,

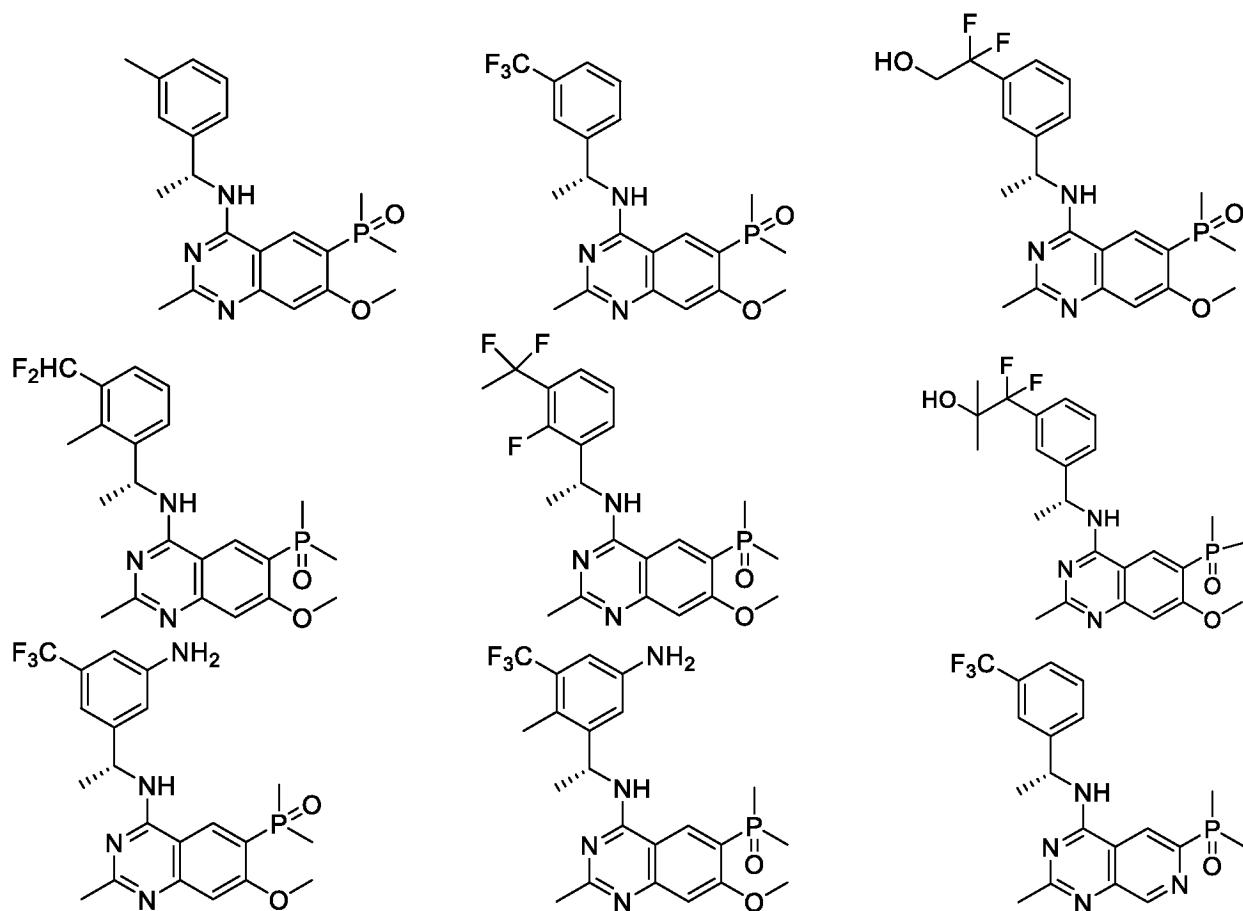


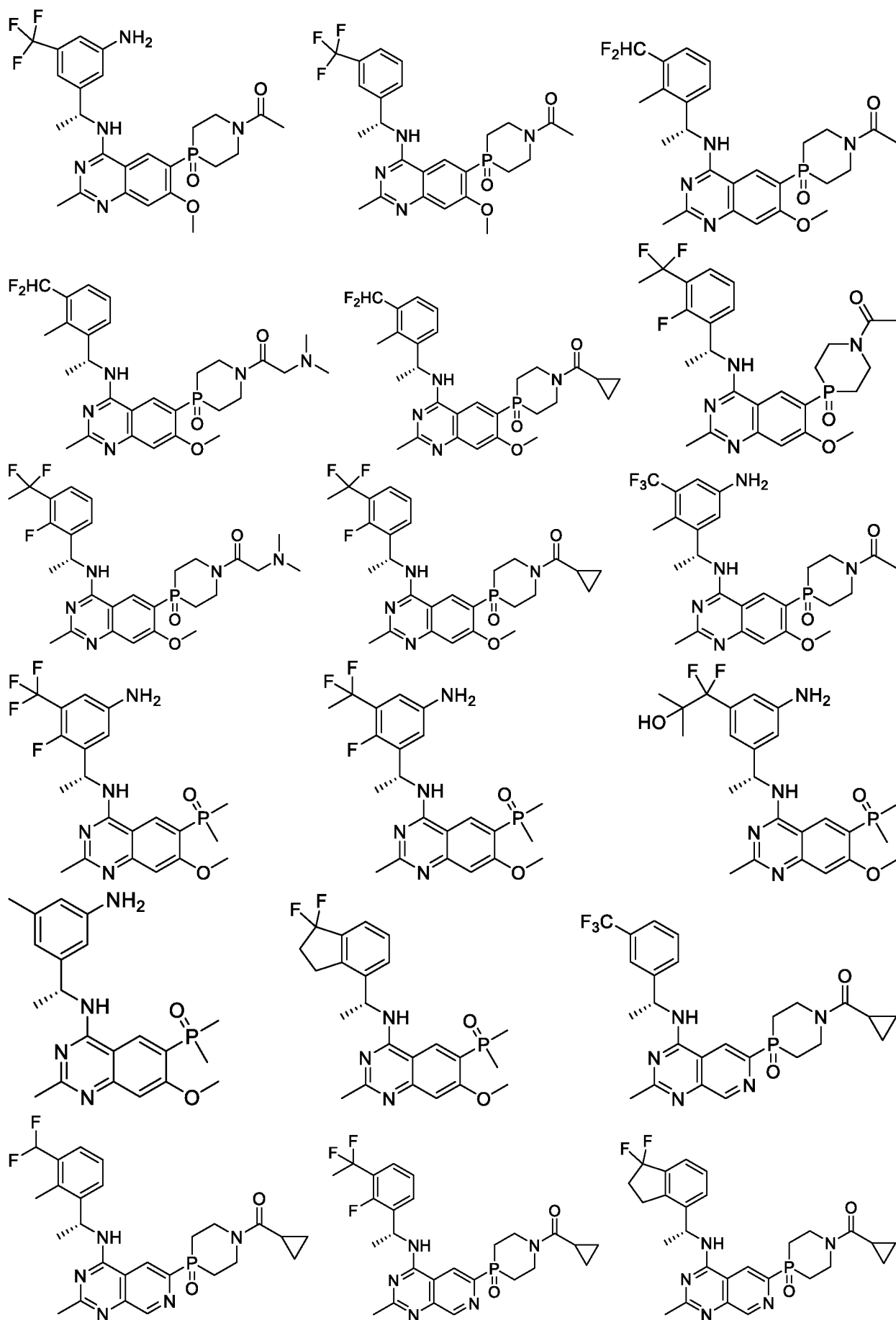
где,

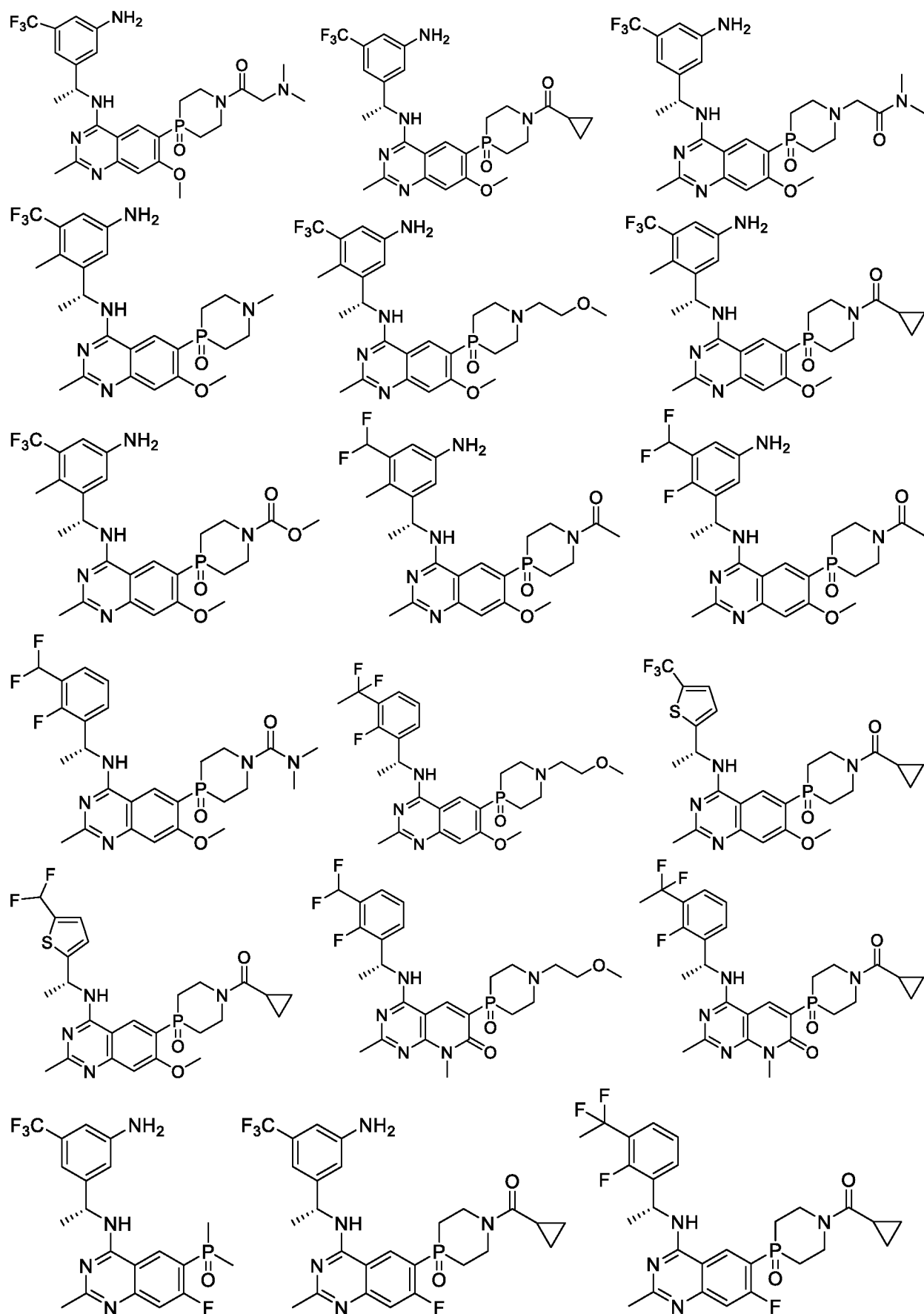
R^3 , Y , n , R^b и R^c являются такими, как определено в любом из пп. 1–14; или

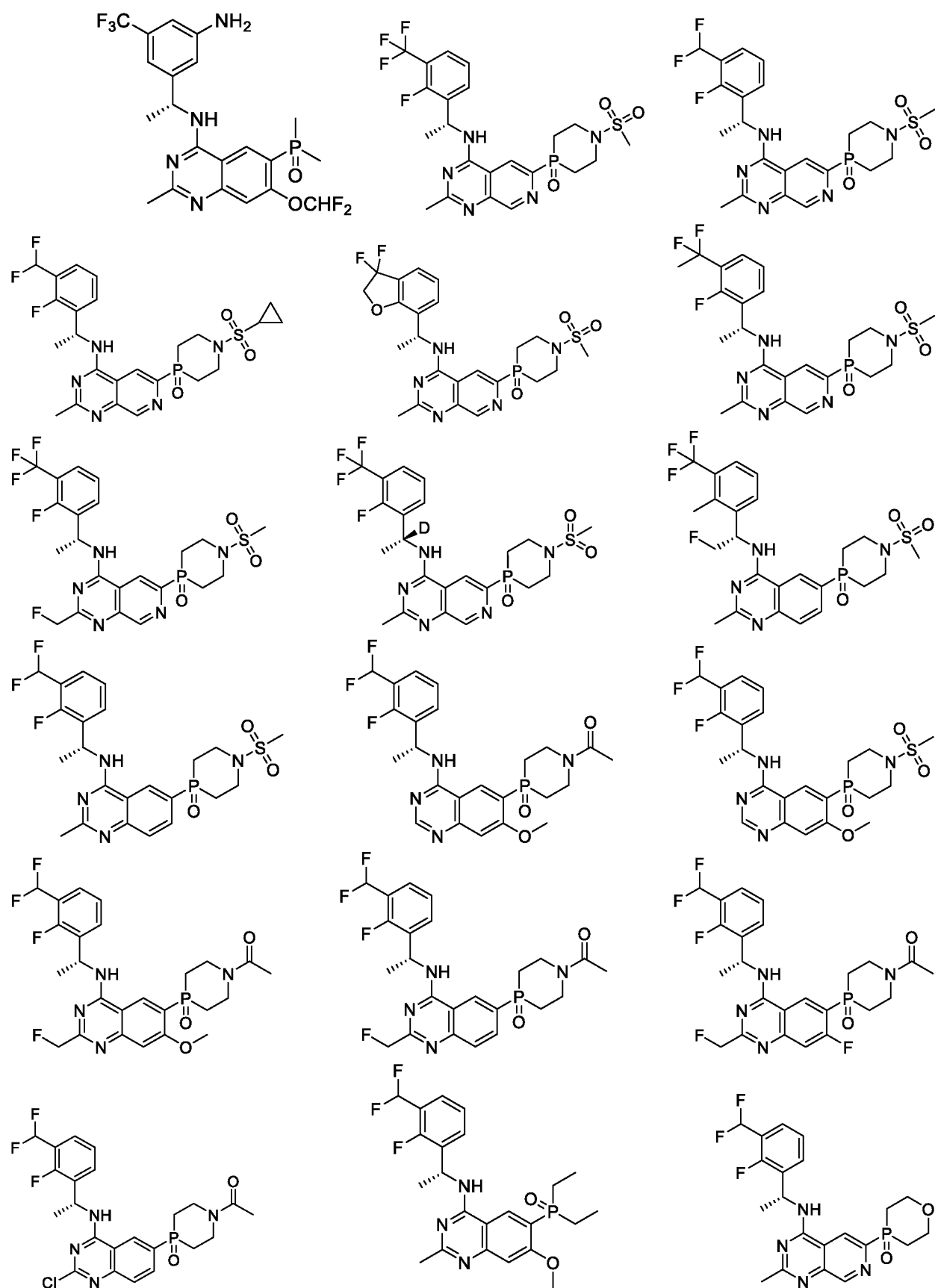
структурный фрагмент  является таким, как определено в п. 11.

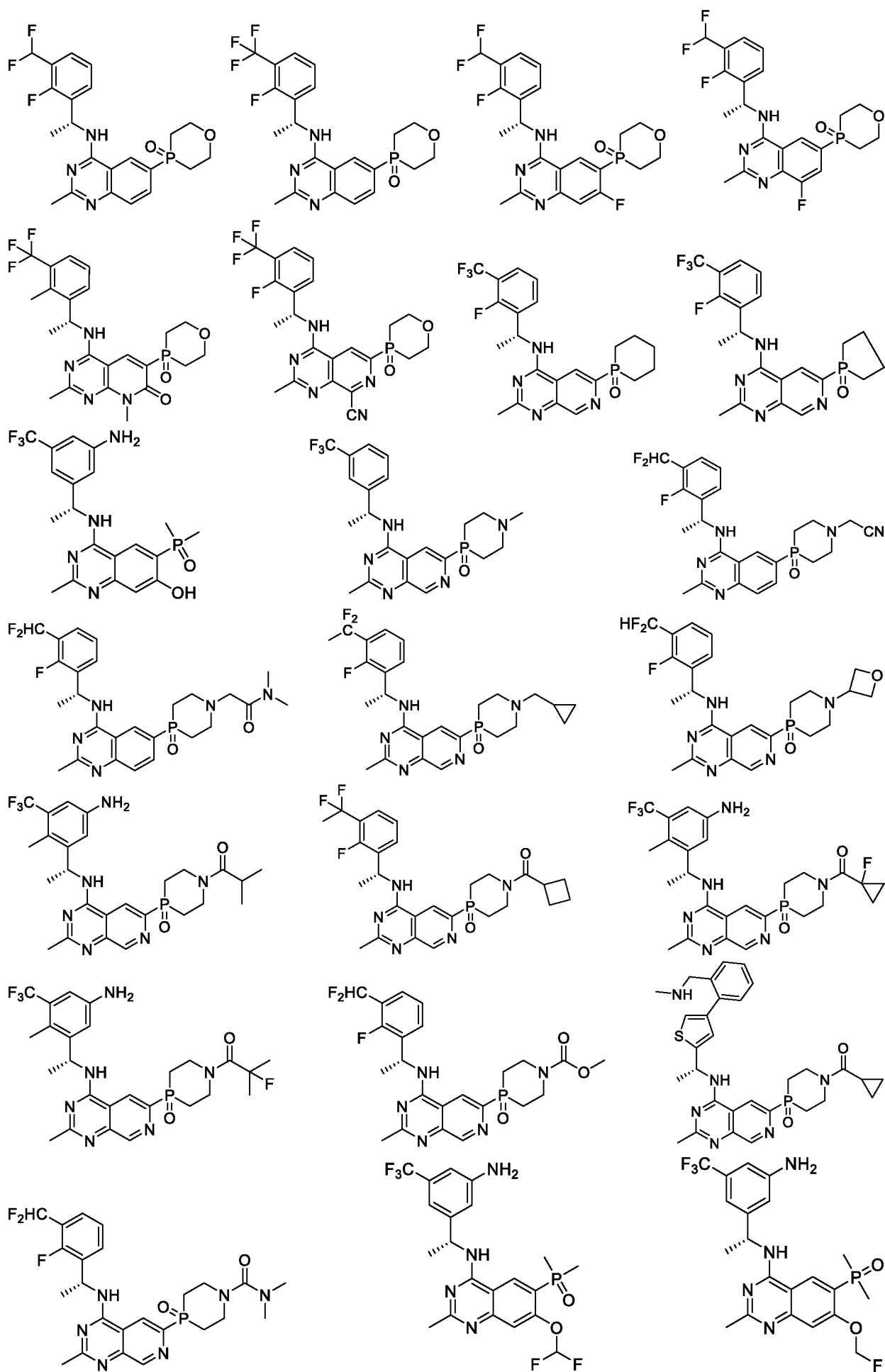
16. Соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из следующих формул, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли:

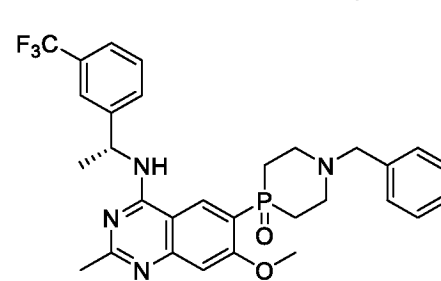
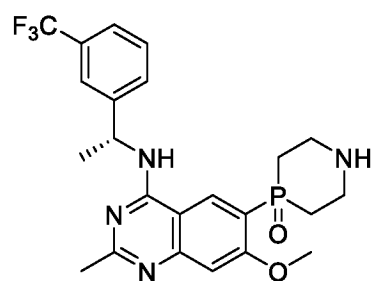
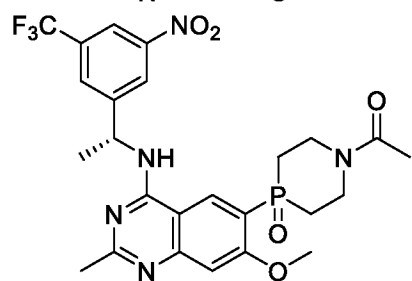
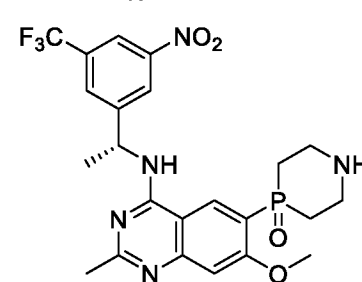
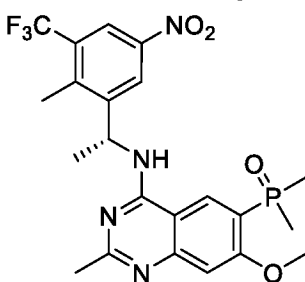
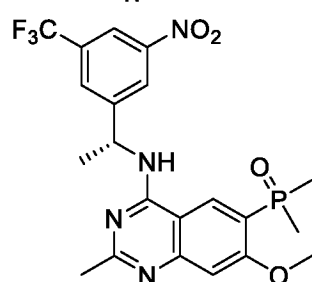
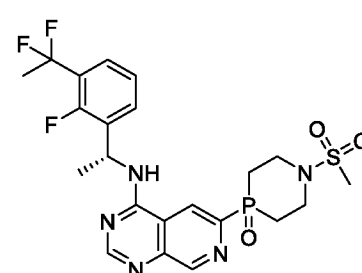
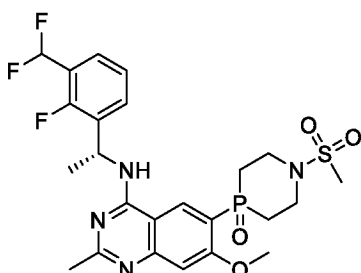
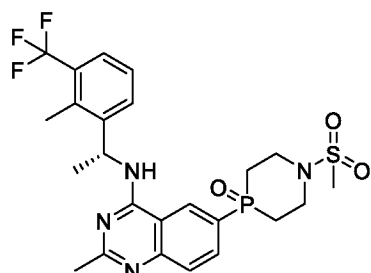
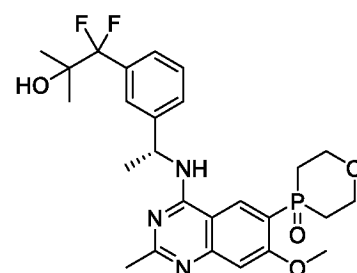
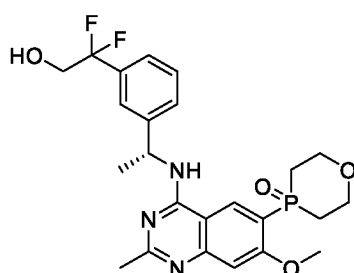
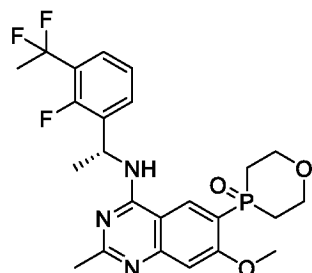
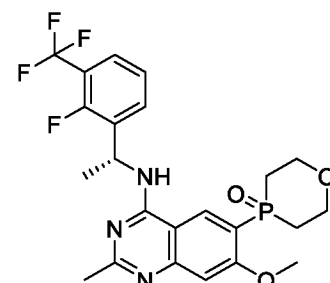
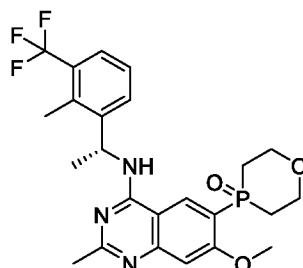
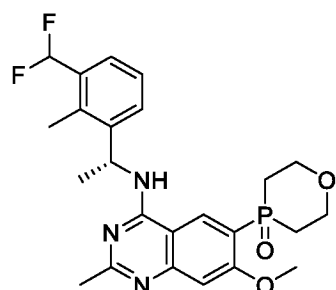
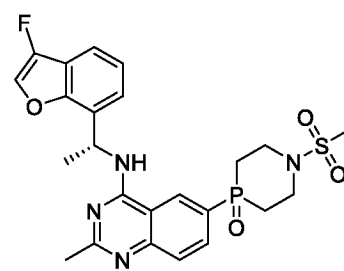
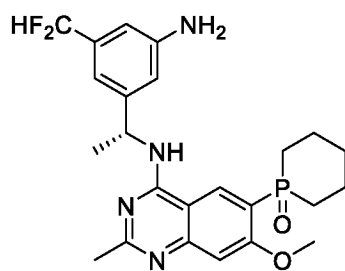
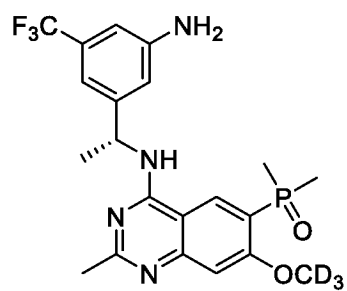


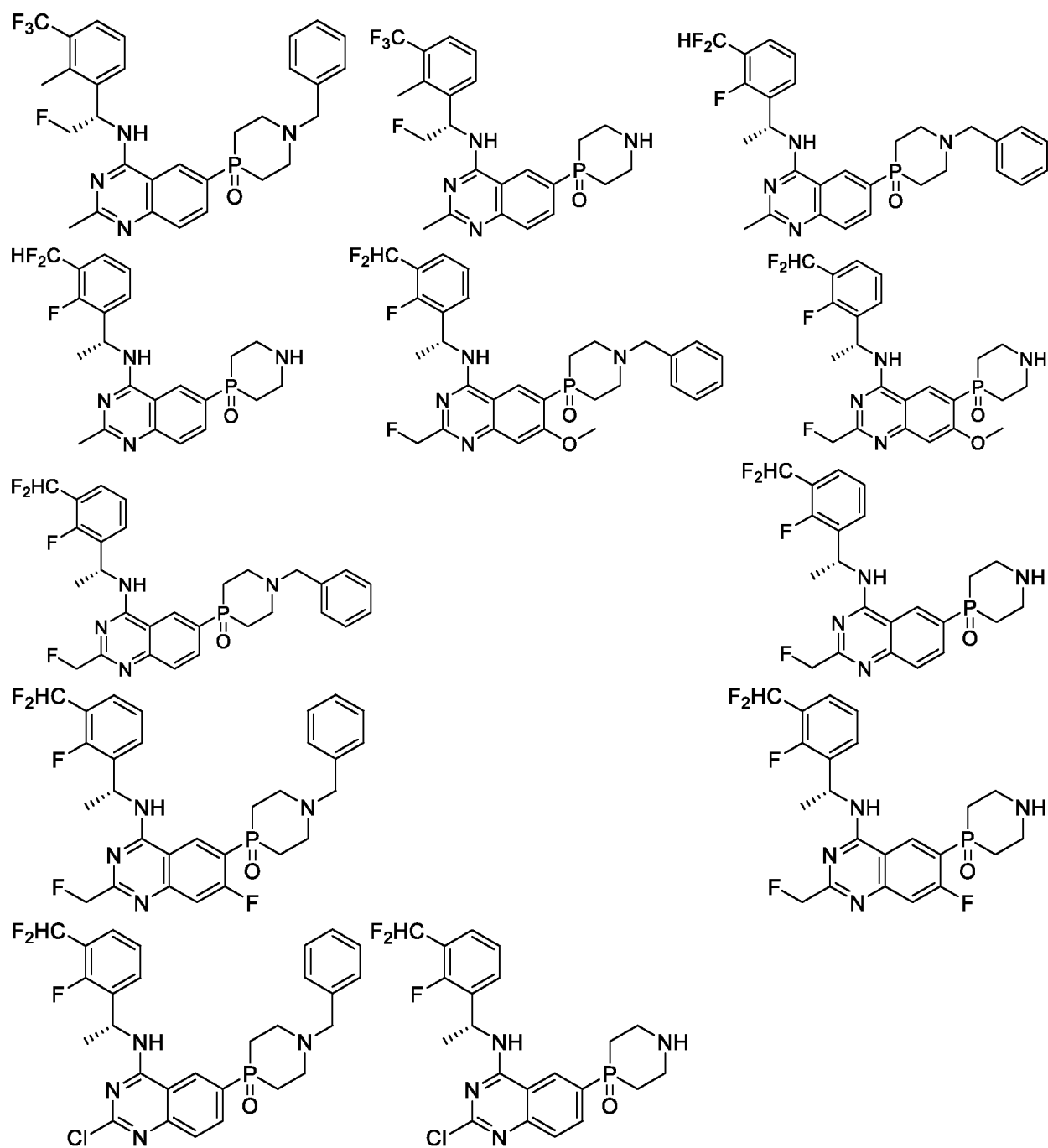




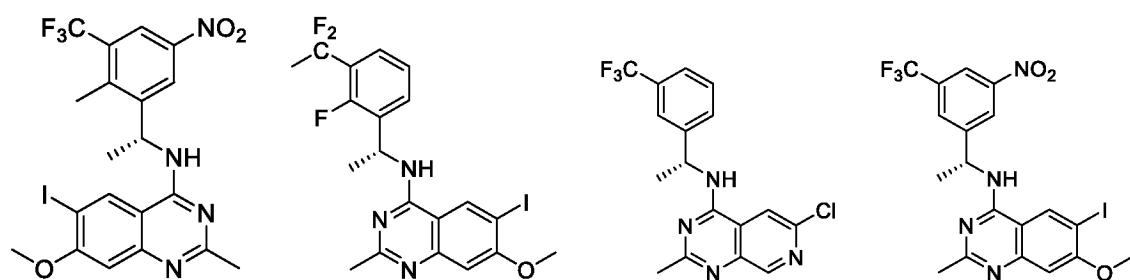


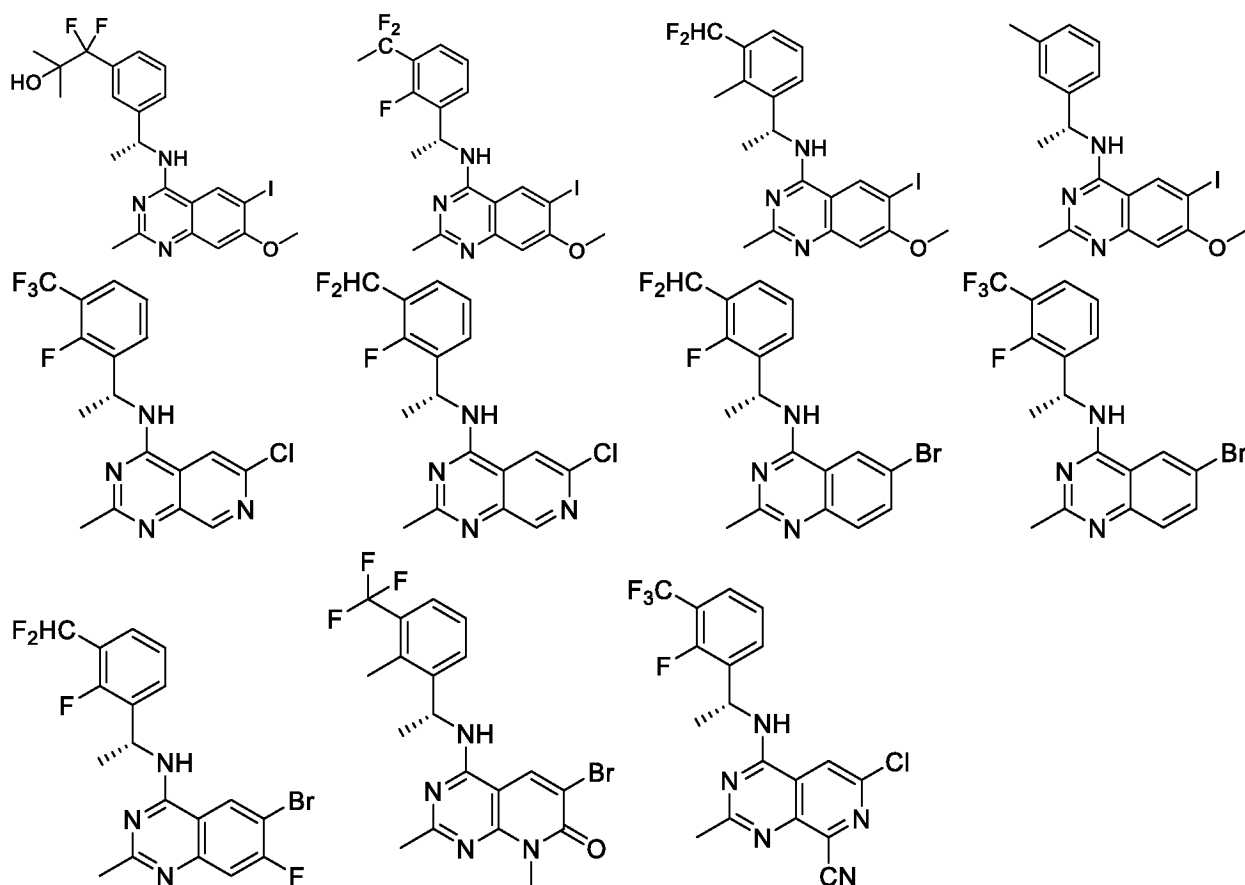






17. Соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из следующих формул, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли:





18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–16.

19. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 или фармацевтической композиции по п. 18 для лечения заболевания и/или расстройства, связанного с SOS1 или регулируемого SOS1.

20. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16, или фармацевтическая композиция, причем заболевание и/или расстройство, связанное с SOS1 или регулируемое SOS1, выбрано из онкологического заболевания; необязательно онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного онкологического заболевания легкого.