(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390369 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15

(22) Дата подачи заявки
2021.07.19

(51) Int. Cl. ***C07F 5/02*** (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ КОМПЛЕМЕНТА И ВИДЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

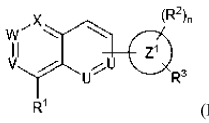
(31) **63/054,064**
(32) **2020.07.20**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/042198**
(87) **WO 2022/020244 2022.01.27**

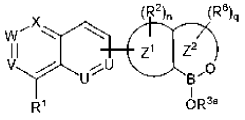
(71) Заявитель:
АННЕКСОН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Артис Дин Р. (US), Лесли Колин Филип, Милео Лука Бьяджо, Беато Клаудиа, Сорано Федерико, Ди Гульельмо Бруно, Падрони Кьяра (IT)

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

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения формул (I) и (II) и их фармацевтически приемлемые соли. Также раскрыты способы лечения нейродегенеративного расстройства, воспалительного заболевания, аутоимунного заболевания, офтальмологического заболевания или метаболического расстройства с применением раскрытых здесь соединений.


(I)


(II)

202390369 A1

202390369 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577135EA/042

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ КОМПЛЕМЕНТА И ВИДЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Такая патентная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/054,064, поданной 20 июля 2020, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Система комплемента относится к группе белков, участвующих во врожденной иммунной системе. Это помогает или дополняет способность антител и фагоцитов избавлять организм от патогенов. В этой системе задействованы три каскада: классический, лектиновый и альтернативный пути. Каждый из них запускается различным событием распознавания, и каждый приводит к набору и активации последовательности белков, способных пометить поверхность клетки и усилить процесс, который может привести к лизису, повреждению или поглощению клетки.

Классический путь активируется при связывании белка комплемента C1q непосредственно с поверхностью клетки или с белками, связанными с поверхностью клетки. В одной из своих основных функций C1q может быть рекрутирован антителами, специфичными к антигенам поверхности клетки. C1q представляет собой большой мультимерный белок 460 кДа, состоящий из 18 полипептидных цепей (6 цепей C1q A, 6 цепей C1q B и 6 цепей C1q C). Эти цепи образуют большой симметричный белок, состоящий из трех частей: хвоста, плеч и участков глобулярной головки. Единственная хвостовая часть разделяется на шесть симметричных плеч, каждое из которых заканчивается глобулярной головкой. Большая часть циркулирующего в крови C1q представляет собой гетеротерамерный комплекс белков комплемента C1r и C1s, двух сериновых протеаз, которые связываются с C1q первоначально в виде неактивных зимогенов. Эта большая многоцепочечная сборка известна как C1-комплекс. Связывание C1-комплекса с поверхностью клетки или с соответствующим комплемент-связывающим эпитопом рекрутирующего белка, такого как тот, что находится в Fc-области антитела, вызывает конформационное изменение, которое приводит к последовательности событий активации и амплификации. В ответ на связывание сначала активируется C1r, затем расщепляется и активируется C1s. Затем комплемент C4 рекрутируется в комплекс, где он включается и расщепляется до C4b под действием C1s. В результате расщепления образуется фрагмент, который может ковалентно прикреплять C4b к поверхности клетки. Этот новый комплекс впоследствии привлекает комплемент C2, где в ассоциации с C4b он расщепляется до C2a под действием C1s. Связанный с поверхностью комплекс C4b и C2a образует C3-конвертазу, которая управляет последующим расщеплением и связыванием с поверхностью C3 комплемента и активирует последующие этапы каскада комплемента. Один C1-комплекс способен создавать на поверхности несколько C3-конвертазных модулей, что приводит к мощной амплификации исходного события нацеливания.

Эти события могут привести к повреждению тканей и клиренсу/разрушению клеток при нормальном функционировании и при патологических заболеваниях. Также было установлено, что они играют ключевую роль в сокращении синапсов при нормальном развитии нейронов и при патологии заболевания ЦНС. Такие последствия могут быть обусловлены в различных ситуациях накоплением продуктов расщепления C4 и C3 на поверхности, продвижением каскада к терминальным стадиям формирования комплекса мембранной атаки и/или лизиса, опосредованного порами, и накоплением иммунных комплексов, содержащих ранние компоненты каскада комплемента. В некоторых случаях экспрессия C1r и/или C1s также может быть повышена за счет местной индукции в рамках биологического ответа, и действие этих протеаз может дополнительно способствовать развитию патологического заболевания (см., например, Xavier et al Am. J. Renal Physiol, 2019).

Система комплемента является центральным компонентом врожденного иммунитета и связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом. Тем не менее, она также может направить свои разрушительные способности против клеток хозяина. Аберрантная активация или недостаточная регуляция каскада комплемента вовлечена в многочисленные заболевания и патологические состояния. Как следствие, считается, что многие нейродегенеративные, воспалительные и аутоиммунные заболевания вызваны или, по меньшей мере, в значительной степени обусловлены развязанной активностью факторов комплемента.

Например, когнитивные способности человека, и особенно пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний, сильно зависят от образования синапсов. Формирование точных нейронных цепей во время развития является высокорегулируемым и динамичным процессом. Сначала образуется избыточное количество синапсов, чтобы создать начальную схему соединения мозга, но формирование зрелых, точных нейронных цепей требует избирательного удаления и сокращения определенных синапсов. Нейрональная активность играет важную роль в этой фазе уточнения, которая использует нацеливание ранних компонентов классического каскада комплемента для осуществления этого устранения.

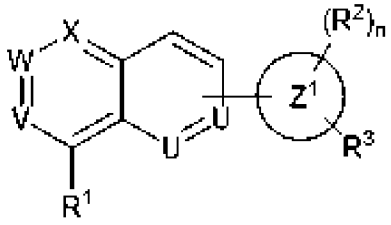
Тем не менее, преждевременная потеря синапсов при нейродегенеративных патологиях приводит к потере активности нейронов и аберрантно активирует синаптическое сокращение, тем самым приводя к когнитивному снижению. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и глаукома, факторы комплемента, такие как фактор комплемента C1 и его субъединицы, такие как C1q, экспрессируются в нейронах, где они действуют как сигналы для устранения синапса. См., например, публикации патентов США №№ 2012/0195880 и 2012/0328601. В мозге взрослого человека потеря синапсов часто происходит задолго до появления патологии и клинических симптомов при многих нейродегенеративных заболеваниях. Своевременное терапевтическое вмешательство для предотвращения или уменьшения потери синапсов может замедлить или предотвратить прогрессирование клинических симптомов

нейродегенеративных заболеваний.

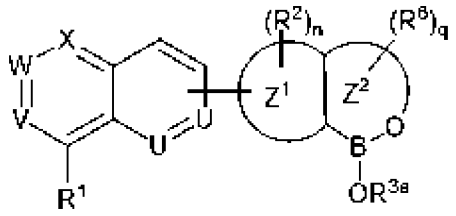
Таким образом, ингибирование или модуляция активности классического комплемента была признана перспективной терапевтической стратегией. Таким образом, существует необходимость открытия и разработки способов ингибирования или модуляции аберрантной активности этих факторов комплемента.

Краткое описание изобретения

В определенных аспектах настоящего изобретения представлены соединения, представленные формулой I или II:



(I) или



(II),

и их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 представляет собой водород, галоген, амино, гидроксил, алкокси или алкилтио;

каждый V и W независимо представляет собой CR^a или N;

каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио или алкил;

X представляет собой CR^b или N;

R^b представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый U независимо представляет собой N или CR^c;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, алкокси или алкил;

кольцо Z^1 представляет собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил;

кольцо Z^2 представляет собой пяти- или шестичленный гетероцикл;

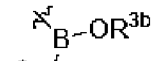
каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфонилмочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила;

n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет валентность;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, оксо, карбоксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо,

карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфомочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или любые два R^6 независимо вместе с промежуточным(и) атомом(ами) углерода, к которым он(и) присоединен(ы), объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла;

q представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет валентность;

R^3 представляет собой  или ;

M представляет собой $N(R^8)_3$, $N(R^8)_2$, OR^8 или SR^8;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, алкил, ацил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом бора и двумя промежуточными атомами кислорода, которые разделяют их, объединены с образованием моноциклического или полициклического гетероциклила; или R^{3a}, R^{3b} и M вместе с атомом бора и промежуточными атомами объединены с образованием полициклического гетероцикла.

В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем описании, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

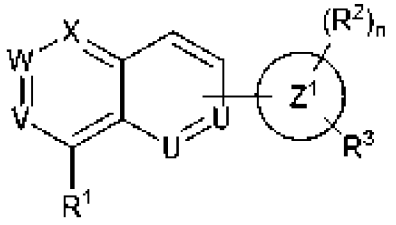
В определенном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы получения представленного в настоящем изобретения соединения.

В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы лечения заболеваний, связанных с активацией комплемента у индивидуума при необходимости, включающие введение терапевтически эффективного количества представленного в настоящем изобретения соединения.

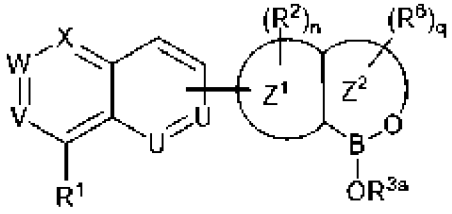
В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы ингибирования C1s, включающие приведение в контакт C1s с раскрытым в настоящем изобретении соединением. В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы ингибирования активированногоC1s, включающие приведение в контакт C1s с раскрытым в настоящем изобретении соединением.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения представлены соединения формулы I или II:



(I) или



(II),

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой водород, галоген, амино, гидроксил, алкокси или алкилтио;

каждый V и W независимо представляет собой CR^a или N;

каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио или алкил;

X представляет собой CR^b или N;

R^b представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый U независимо представляет собой N или CR^c;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

кольцо Z^1 представляет собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил;

кольцо Z^2 представляет собой пяти- или шестичленный гетероцикл;

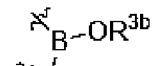
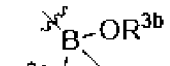
каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфонилмочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила;

n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет валентность;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, оксо, карбоксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфомочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или любые два R^6 независимо вместе с промежуточным(и) атомом(ами) углерода, к которым он(и) присоединен(ы), объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла;

q представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет

валентность;

R^3 представляет собой  или  ;

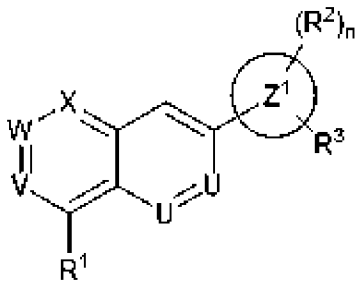
M представляет собой $N(R^8)_3$, $N(R^8)_2$, OR^8 или SR^8;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

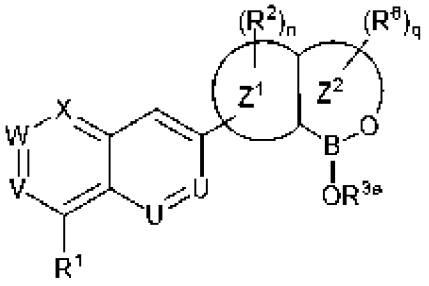
R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, алкил, ацил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом бора и двумя промежуточными атомами кислорода, которые разделяют их, объединены с образованием моноциклического или полициклического гетероциклила; или R^{3a}, R^{3b} и M вместе с атомом бора и промежуточными атомами кислорода объединены с образованием полициклического гетероцикла.

Следует отметить, что поскольку в формуле II Z^1 представляет собой ароматический фрагмент, общая связь между кольцами Z^1 и Z^2 характеризуется ароматическим характером.

В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I-a или II-a:



(I-a) или



(II-a).

В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, амино, гидроксил, алкокси или алкилтио. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксил или C_{1-3} алкокси. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^1 представляет собой амино, предпочтительно $-NH_2$ или $-NHCH_3$, такой как NH_2.

В определенных вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, алкилтио, фосфонат, диалкилфосфиноксид, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, диалкилфосфиноксид, галогеналкил, сульфонил, алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероаралкил или гетероарил.

В определенных вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, диалкилфосфиноксид, алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероаралкил или гетероарил, например, -F, циано, $-N(H)C(O)R^4$, $-OCF_3$, $-OCH_2C(O)NR^4$, $-O(CH_2CH_2O)_rR^4$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, циклопропил, тетрагидропиранил или пиридинил; где R^4 представляет собой алкил, алкенил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и r представляет собой целое число, выбранное из 1-6.

В определенных вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -F, циано, $-N(H)C(O)R^4$, $-OCF_3$, $-OCH_2C(O)N(R^4)_2$, $-O(CH_2CH_2O)_rR^4$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, циклопропил, тетрагидропиранил, 1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолинил или пиридинил; где R^4 представляет собой алкил, алкенил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и r представляет собой целое число, выбранное из 1-6.

В определенных вариантах осуществления два смежные R^2, вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила. В определенных предпочтительных вариантах осуществления два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарила.

В определенных вариантах осуществления два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членное гетероарильное кольцо представляет собой фуран, пиразол, индазол или оксазол.

В определенных вариантах осуществления два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членное гетероарильное кольцо представляет собой фуран, пиразол, индазол или оксазол.

В определенных вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, амино, гидроксил, алкокси или алкил, предпочтительно водород.

В определенных вариантах осуществления R^b представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, предпочтительно водород, C_1-C_3 алкил или циклопропил. В предпочтительных вариантах осуществления R^b представляет собой метил.

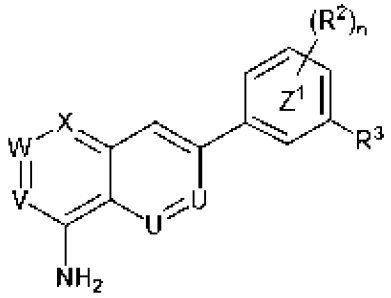
В определенных вариантах осуществления R^c представляет собой водород, галоген или алкил.

В определенных вариантах осуществления один из V, W и X представляет собой N. В определенных вариантах осуществления два из V, W и X представляют собой N. В определенных вариантах осуществления W и X представляют собой N и V представляет

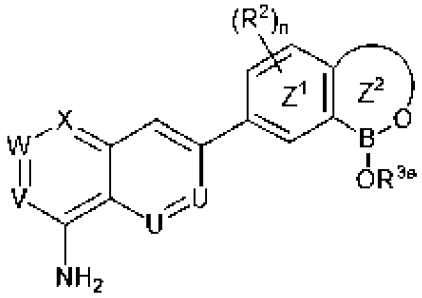
собой CR^a. В определенных таких вариантах осуществления R^a представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления V и W представляют собой N и X представляет собой CR^b. В определенных таких вариантах осуществления R^b представляет собой водород или метил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^b представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления U представляет собой CR^c. В определенных вариантах осуществления R^c представляет собой водород, F, метил, метокси или Cl. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления U представляет собой CH.

В определенных вариантах осуществления кольцо Z^1 представляет собой фенил или пяти- или шестичленный гетероарил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления кольцо Z^1 представляет собой фенил. В таких вариантах осуществления, например, соединение может быть представлено формулой I-b или II-b:

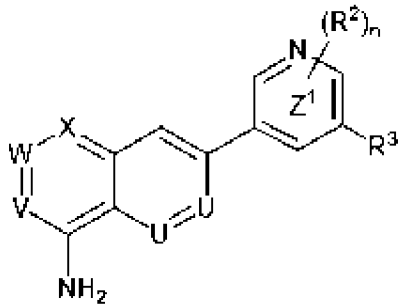


(I-b) или

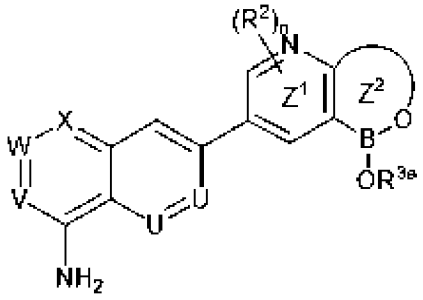


(II-b).

В определенных вариантах осуществления кольцо Z^1 представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил. В определенных вариантах осуществления кольцо Z^1 представляет собой пиразолил. В определенных вариантах осуществления кольцо Z^1 представляет собой пиридинил. В таких вариантах осуществления, например, соединение может быть представлено формулой I-c или II-c:

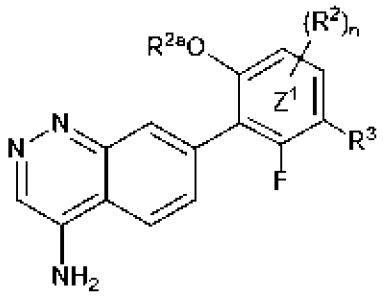


(I-c) или



(II-c).

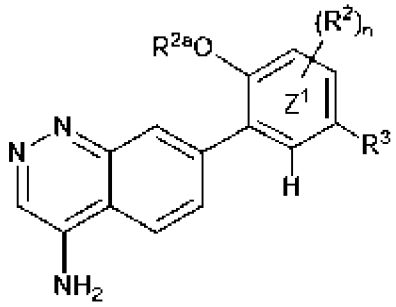
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I, например, формулой I-a, I-b или I-c. В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I-c-1:



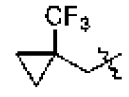
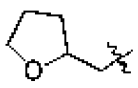
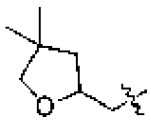
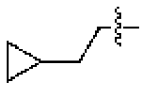
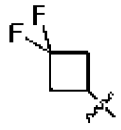
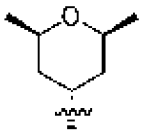
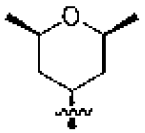
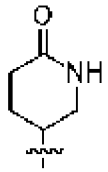
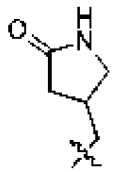
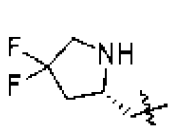
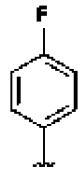
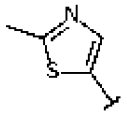
(I-c-1),

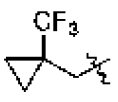
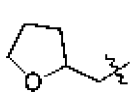
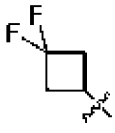
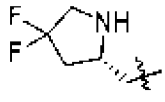
где n представляет собой 0, 1 или 2, а R^{2a} представляет собой алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I-c-2:

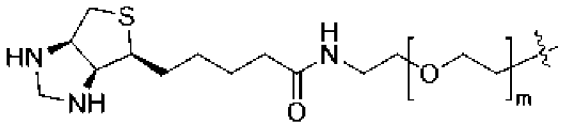
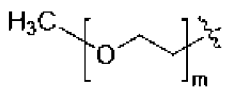


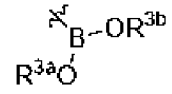
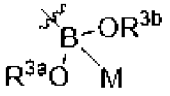
(I-c-2),

где n представляет собой 0, 1 или 2, а R^{2a} представляет собой алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил. В определенных вариантах осуществления формулы (I-c-1) или (I-c-2), где R^{2a} представляет собой метил, дифторметил, $-CF_2CHF_2$, $-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2CH_2O)_2CH_3$,  ,  , , ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , , или  .

В определенных вариантах осуществления формулы (I-c-1) или (I-c-2) R^{2a} представляет собой метил, дифторметил,  ,  ,  или  .

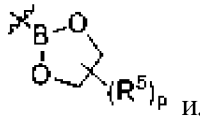
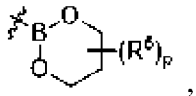
В определенных вариантах осуществления формулы (I-c-1) или (I-c-2) R^{2a}

представляет собой  или  , где m представляет собой целое число от 2 до 6.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В других вариантах осуществления R^3 представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, алкил, ацил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород.

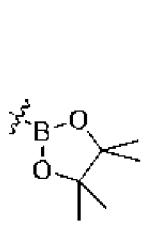
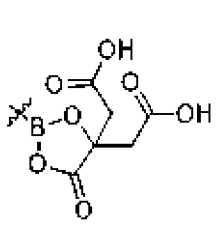
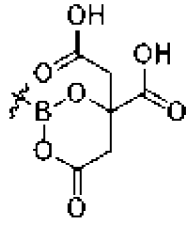
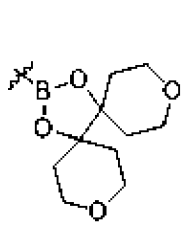
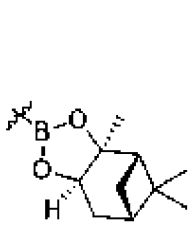
В определенных вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом бора и двумя промежуточными атомами кислорода, которые их разделяют, объединены таким образом, что R^3 представляет собой гетероциклил, такой как пяти- или шестичленный гетероциклил. В определенных таких вариантах осуществления R^3 может быть представлен как

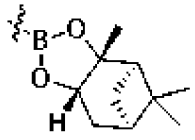
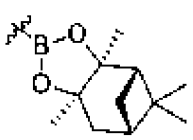
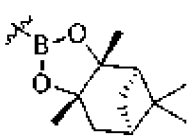
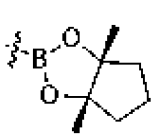
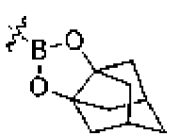
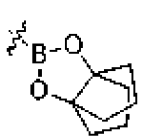
 или  ,

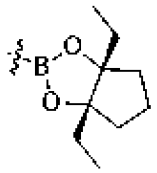
где:

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, оксо, карбокси, алкокси, алкилтио, алкил (например, карбоксиметил), аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или любые два R^5 независимо вместе с промежуточным(и) атомом(ами) углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла; и

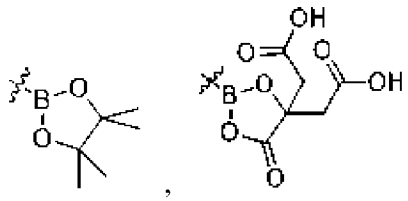
p представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-6, как позволяет валентность. В определенных таких вариантах осуществления, где R^3 представляет собой

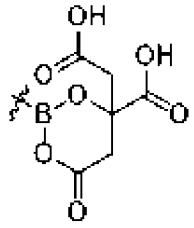
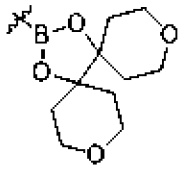
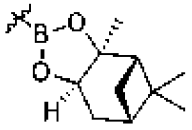
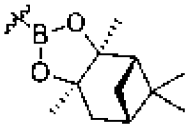
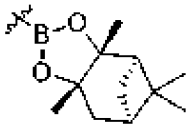
 ,  ,  ,  ,  ,

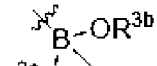
 ,  ,  ,  ,  ,  или

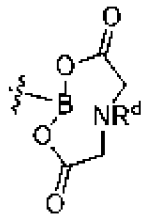
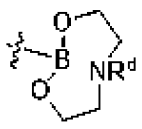

.

В определенных таких вариантах осуществления R^3 представляет собой

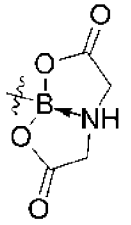
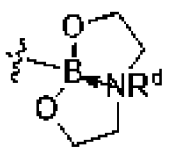






, или

.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой  и R^{3a}, R^{3b} и M вместе с атомом бора и промежуточными атомами объединены таким образом, что R^3 представляет собой полициклический гетероцикл. Например, R^3 может быть

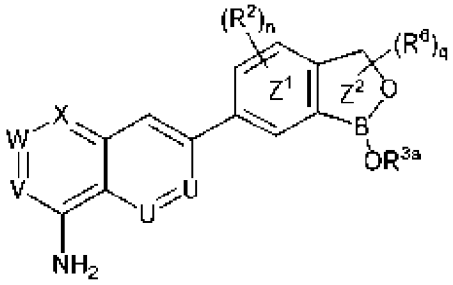

, или

, где R^d представляет собой H или C_1-C_4 алкил, предпочтительно H или метил и более предпочтительно H.

Следует отметить, что дативные связи могут образовываться в соединениях, содержащих атом с неподеленной парой электронов (такой как атом азота) и атом бора. То есть, неподеленная пара электронов может согласовываться с пустой орбиталью бора. Это можно обозначить стрелкой от донорного атома к бору, как показано ниже:

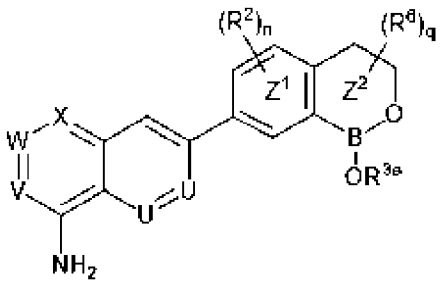

или

.

Такие соединения могут быть представлены с дативной связью или без нее; оба представления относятся к одному и тому же соединению.

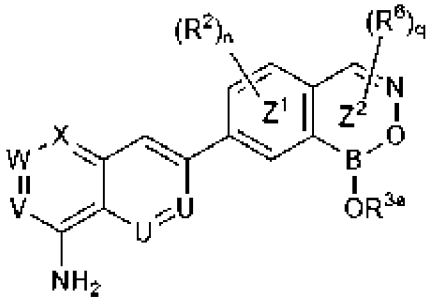
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой II, например, формулой II-a, II-b или II-c. В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой II-b-1, II-b-2 или II-b-3:



(II-b-1),



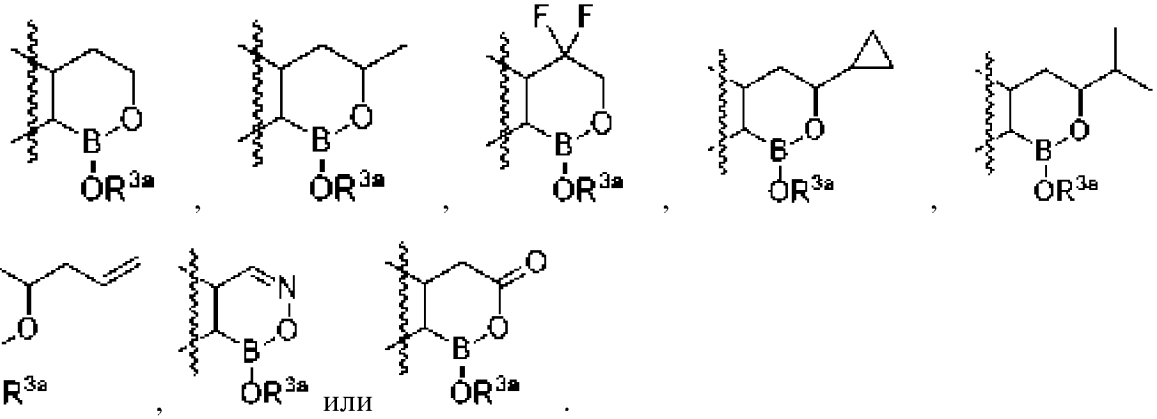
(II-b-2)



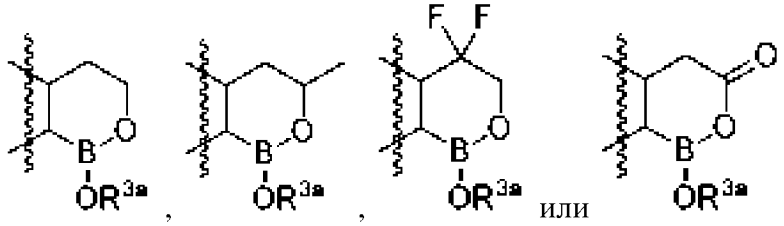
или (II-b-3).

В определенных вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил или оксо.

В определенных вариантах осуществления кольцо Z^2 представляет собой

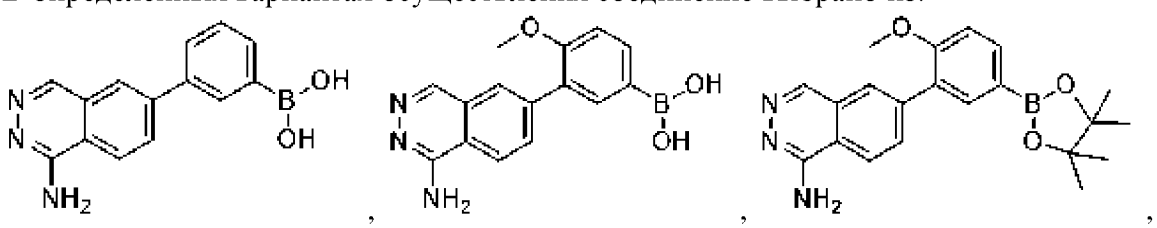


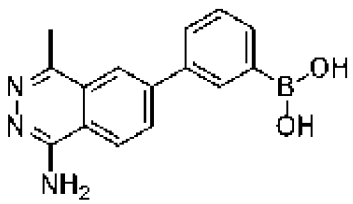
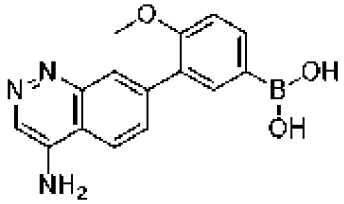
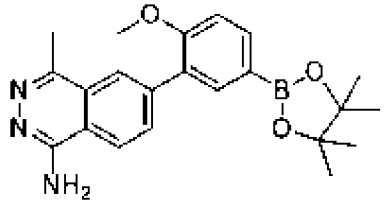
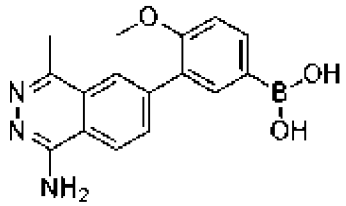
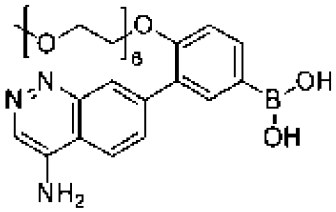
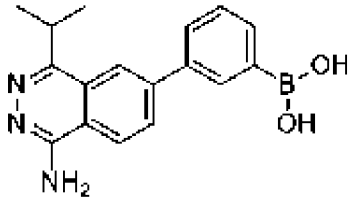
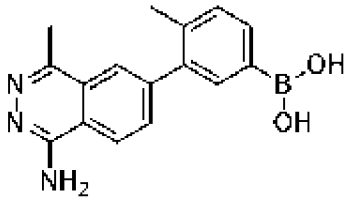
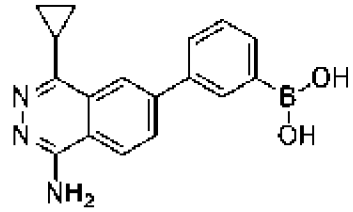
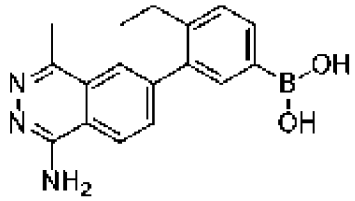
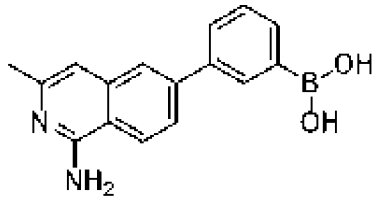
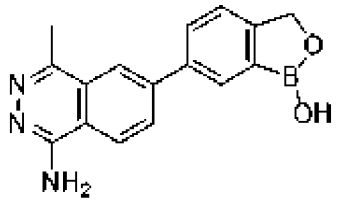
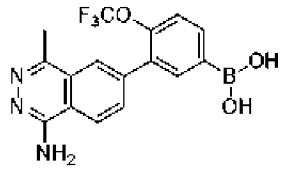
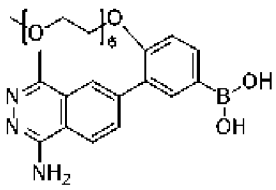
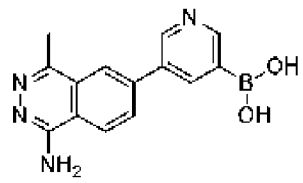
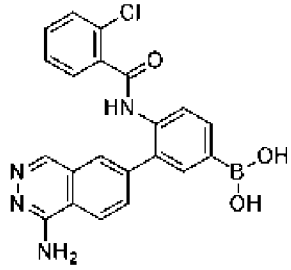
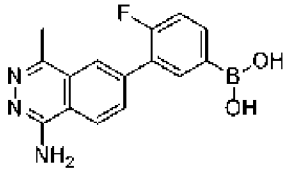
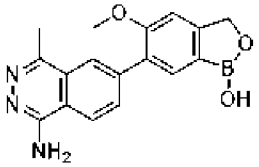
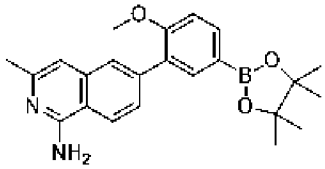
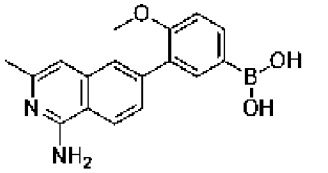
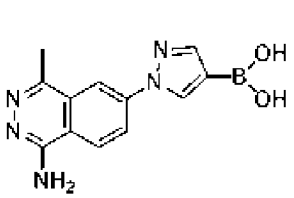
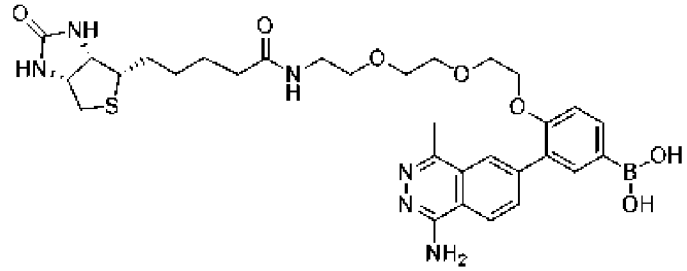
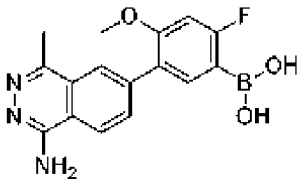
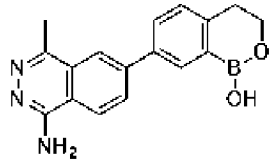
В определенных вариантах осуществления кольцо Z^2 представляет собой

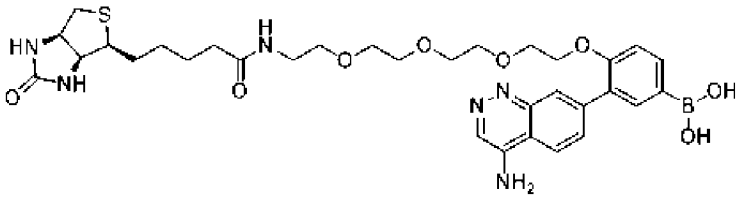
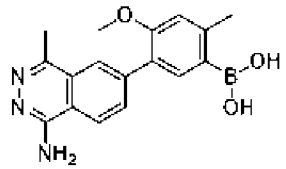
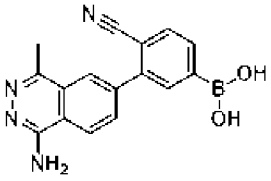
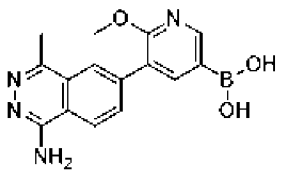
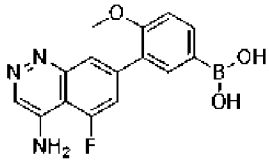
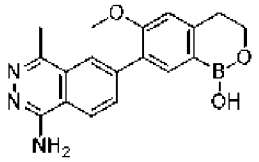
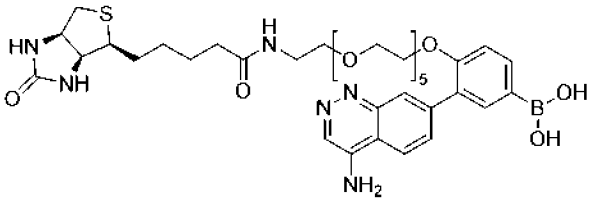
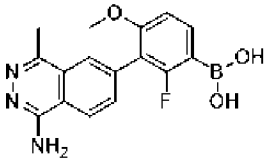
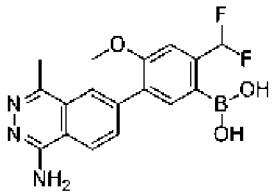
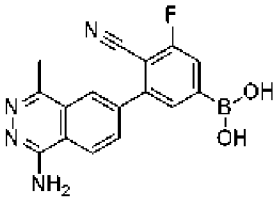
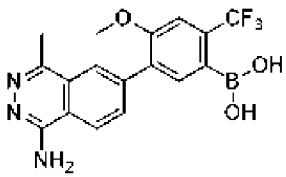
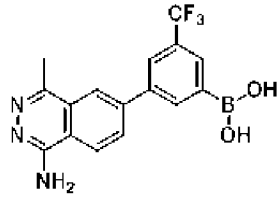
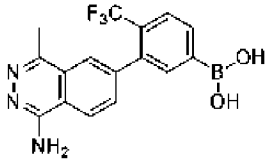
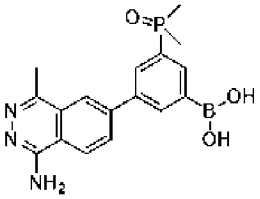
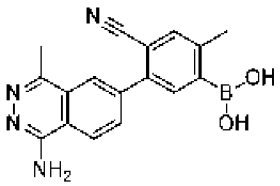
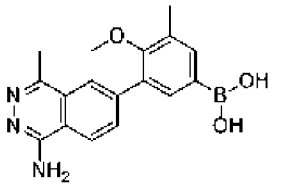
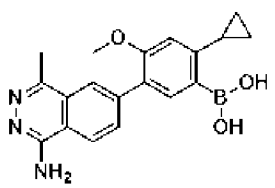
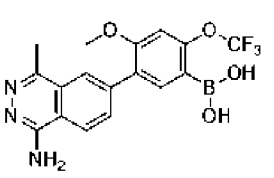
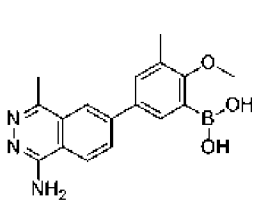
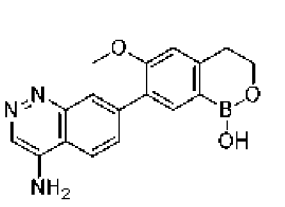
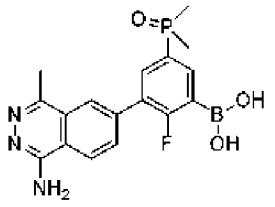
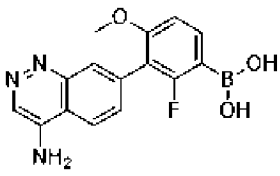
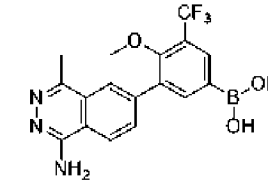
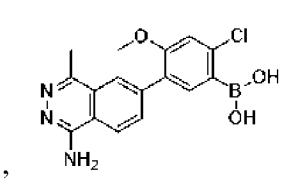
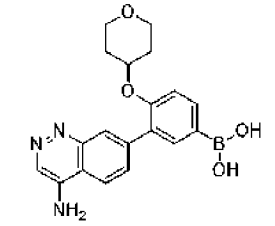
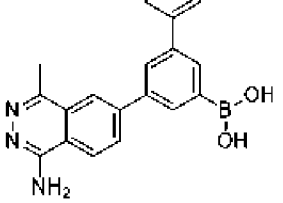
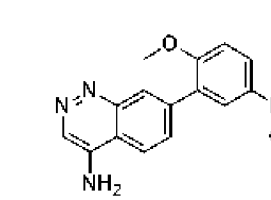
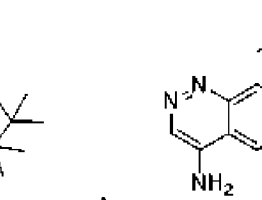
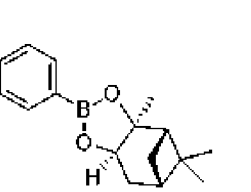


В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^{3a} представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



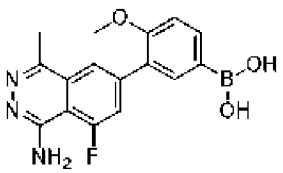
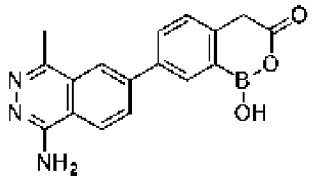
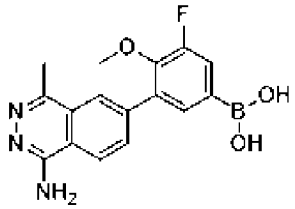
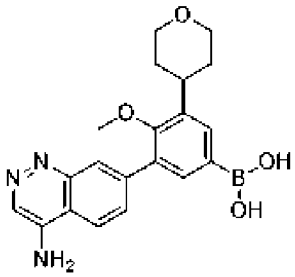
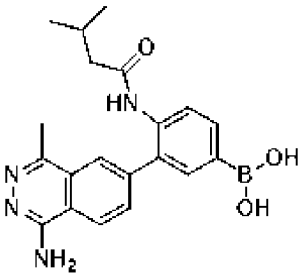
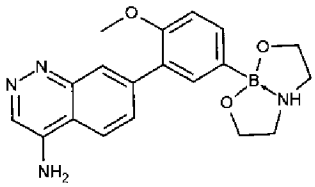
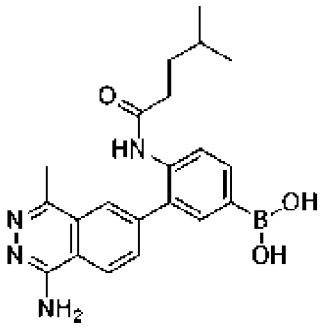
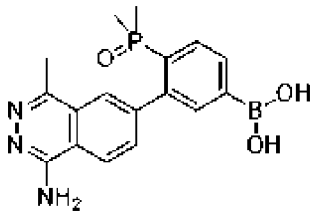
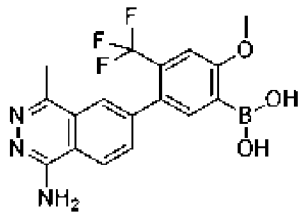
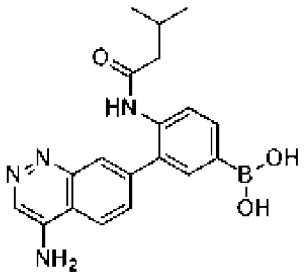
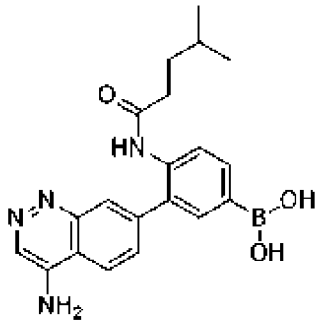
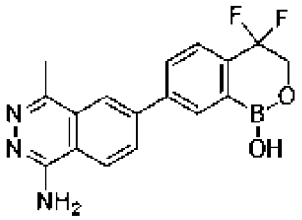
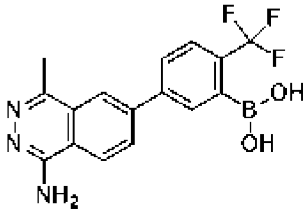
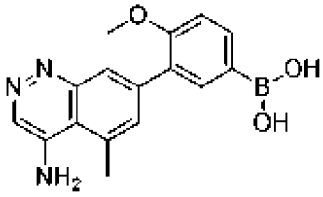
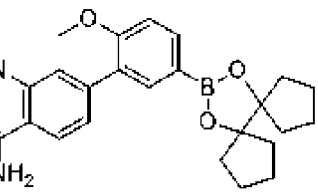
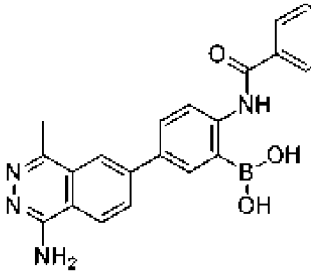
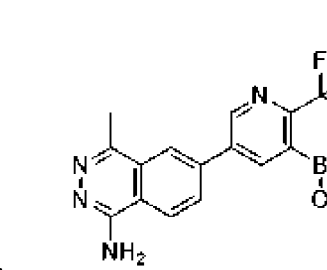
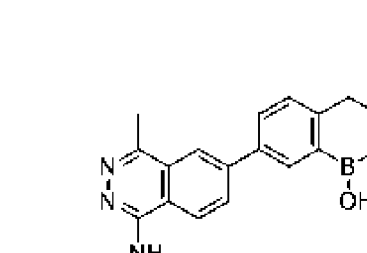
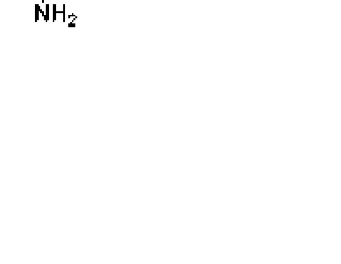
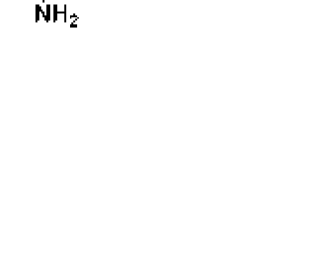
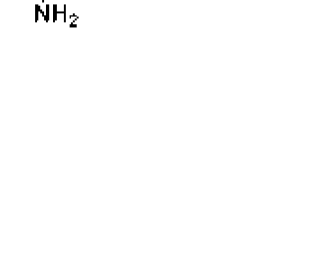

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

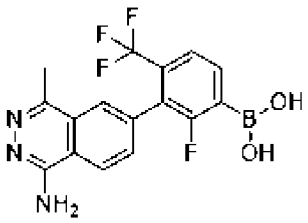
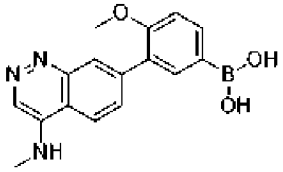
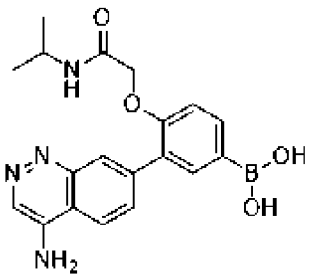
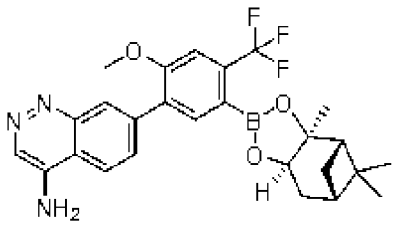
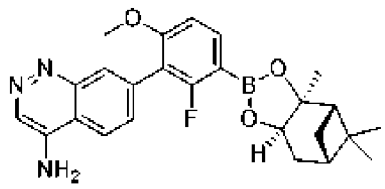
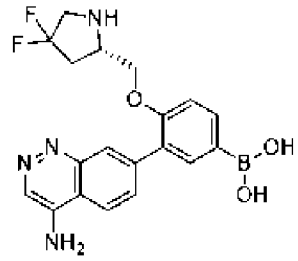
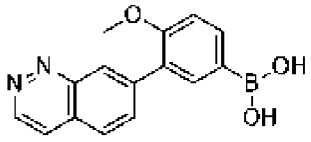
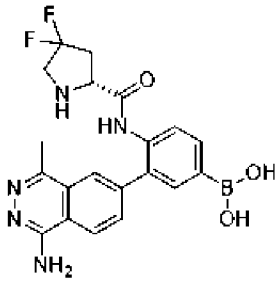
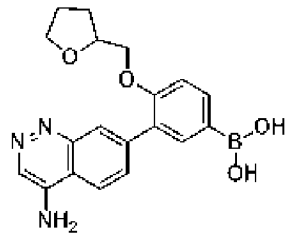
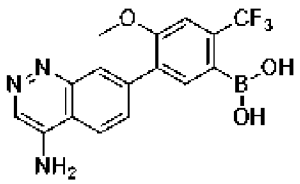
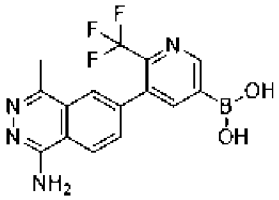
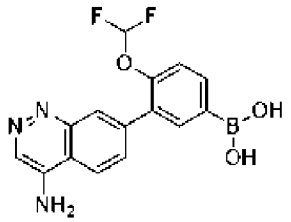
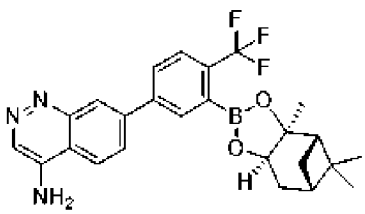
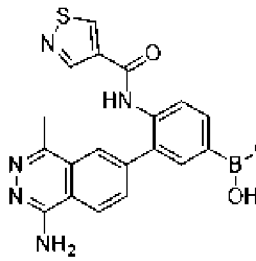
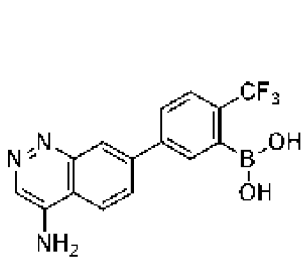
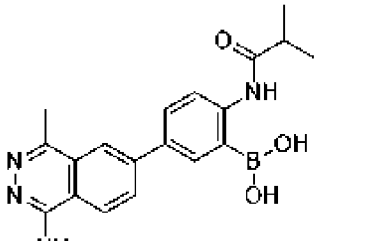
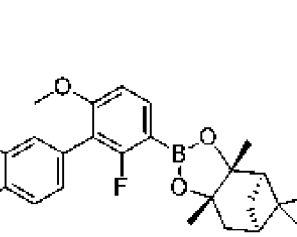
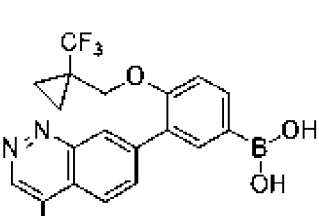
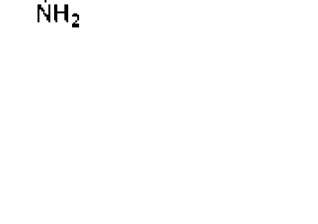

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

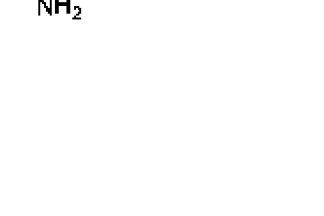
,

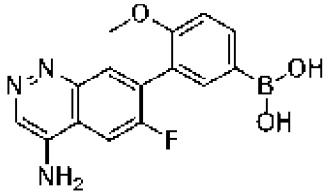
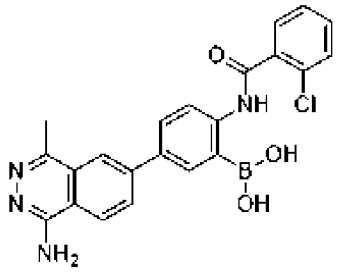
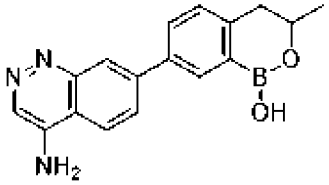
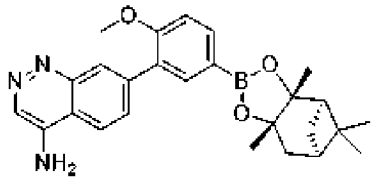
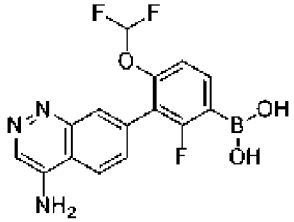
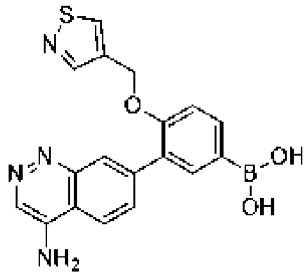
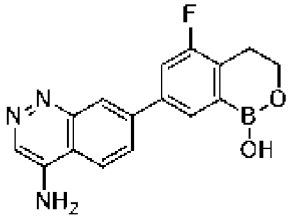
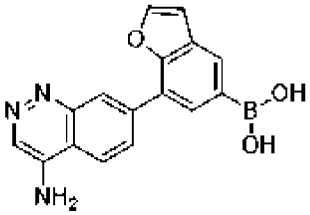
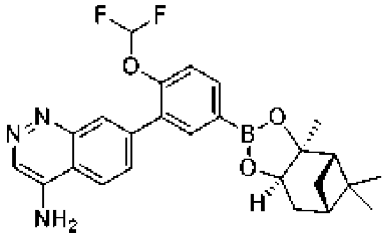
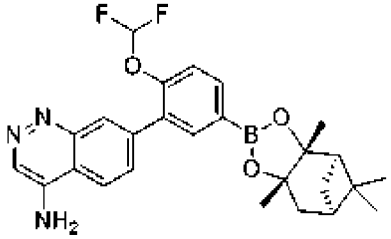
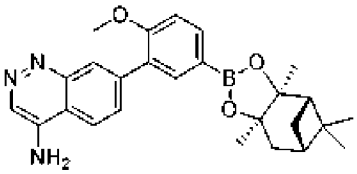
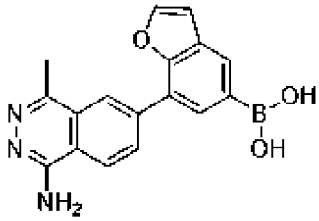
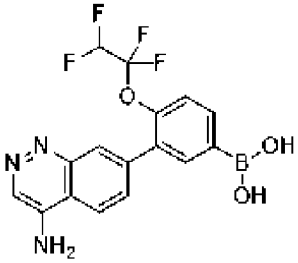
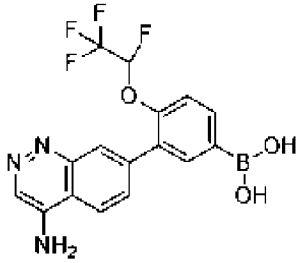
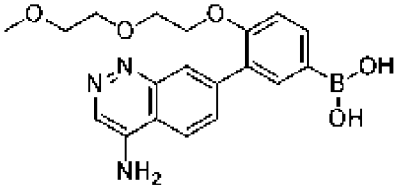
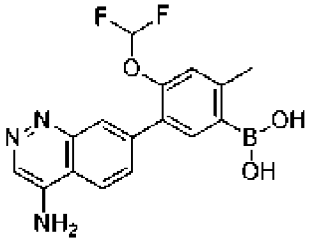
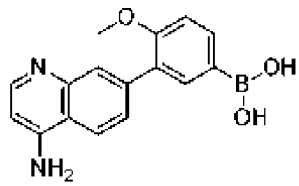
,

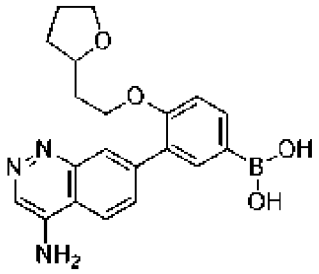
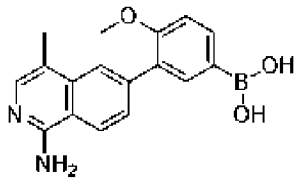
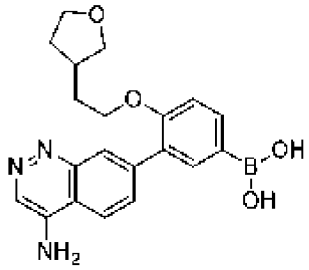
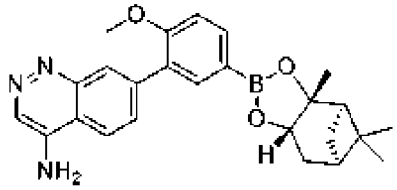
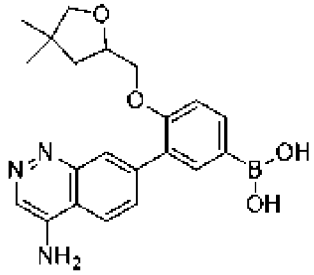
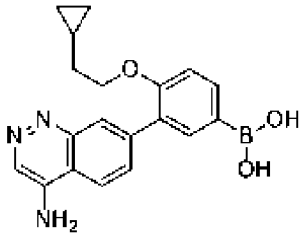
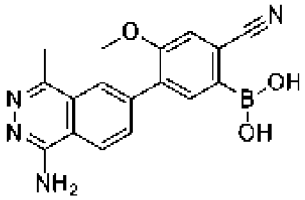
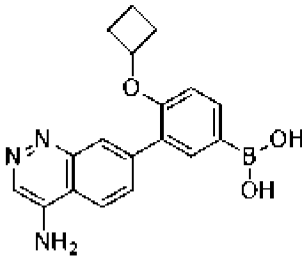
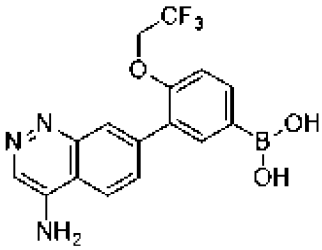
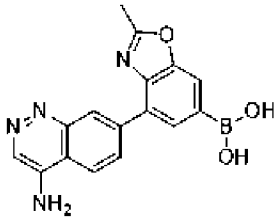
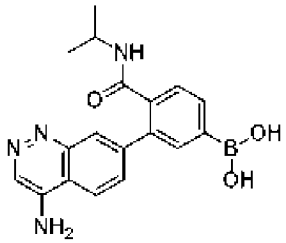
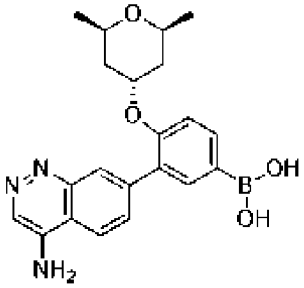
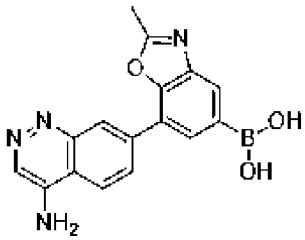
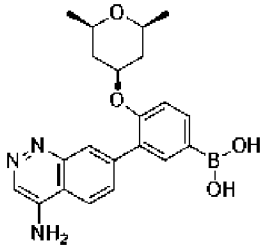
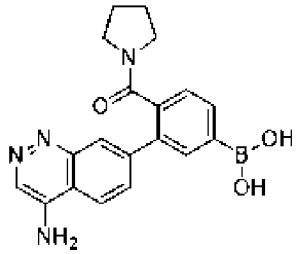
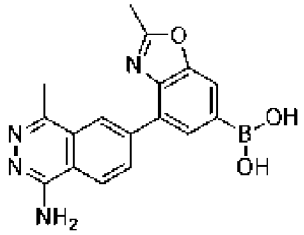
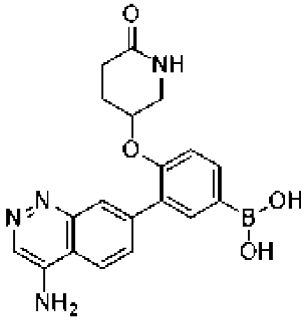
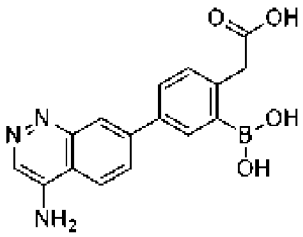
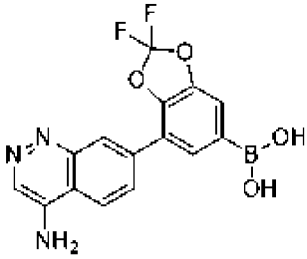
,

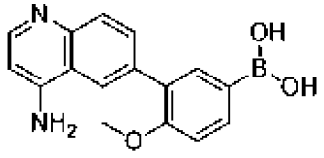
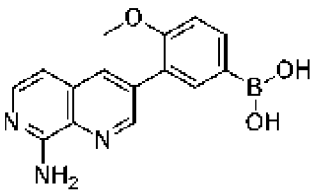
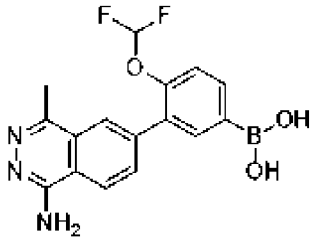
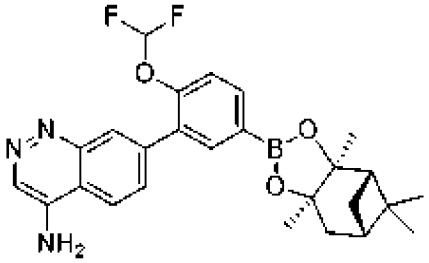
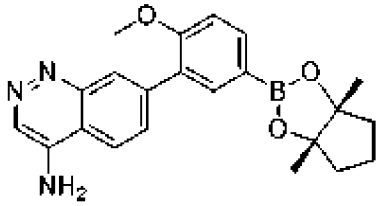
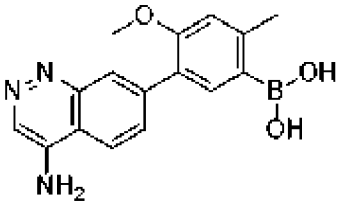
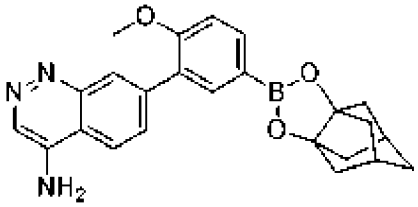
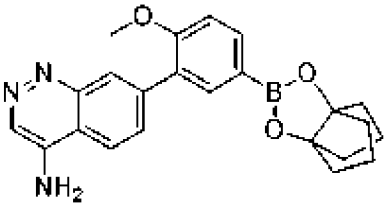
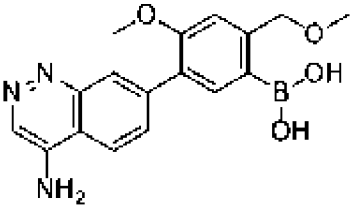
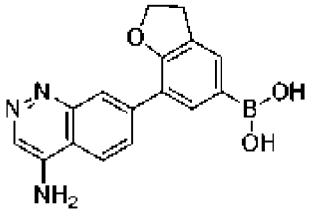
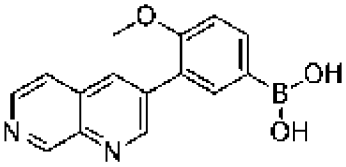
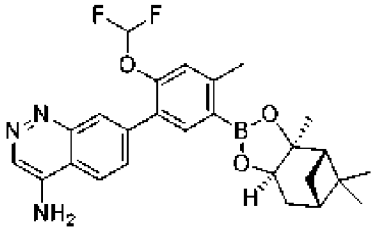
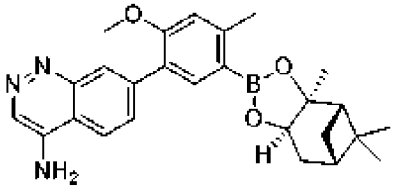
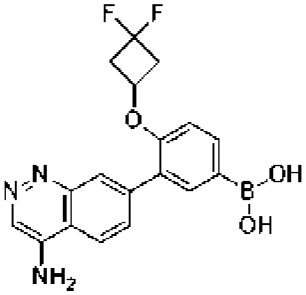
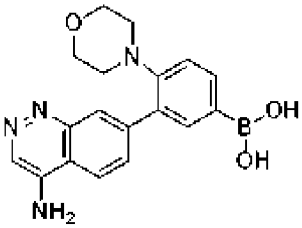
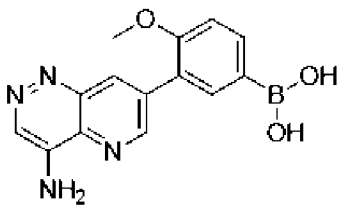
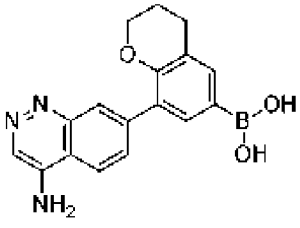
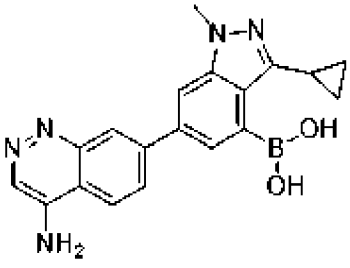
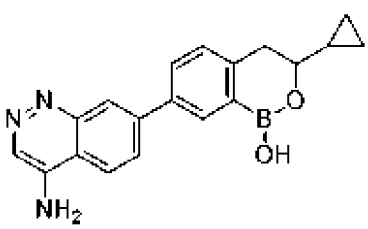
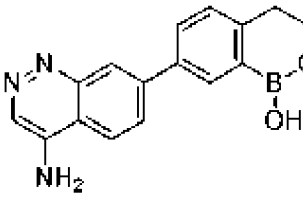
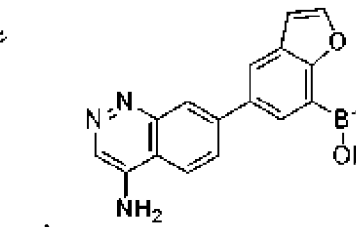

,

,

,

,

,
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

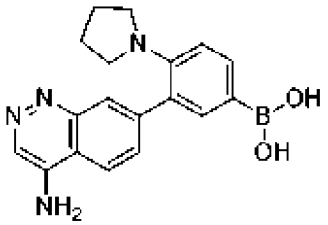
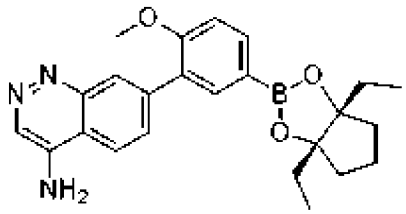
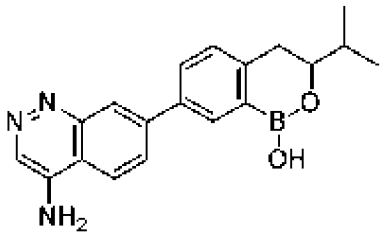
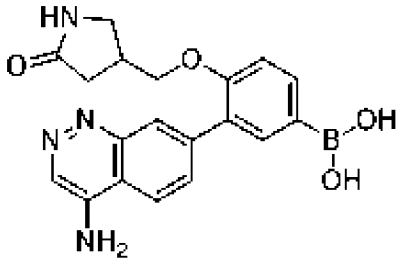
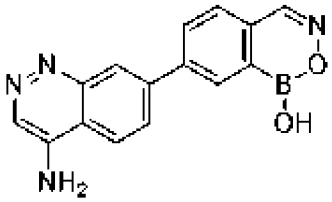
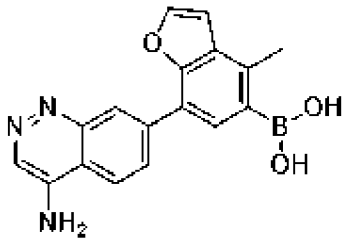
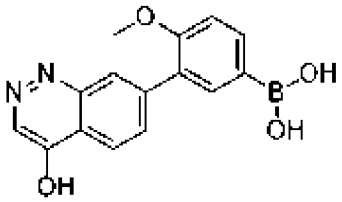
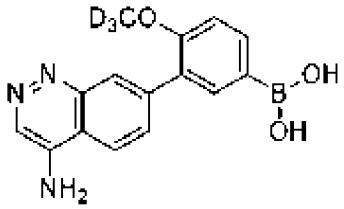
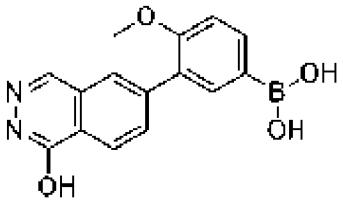
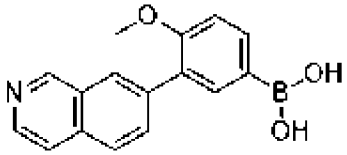
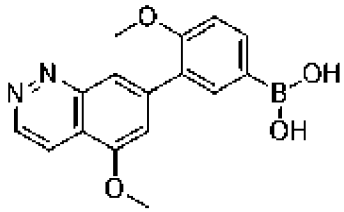
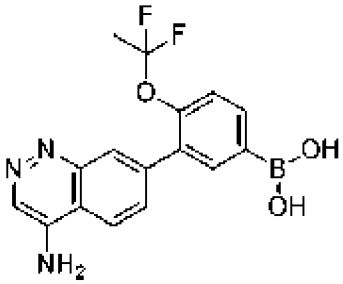
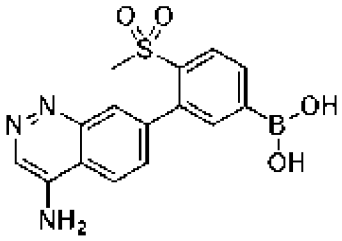
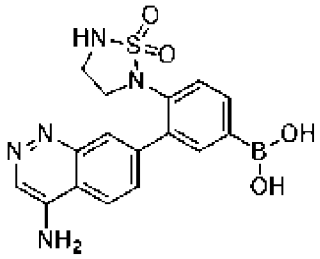
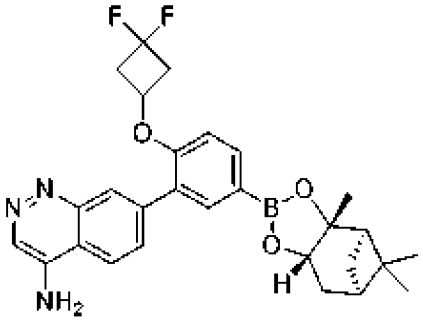
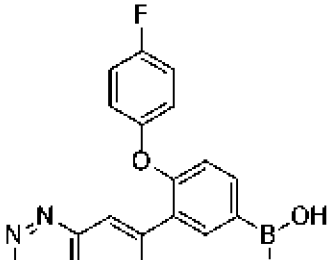
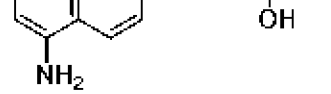
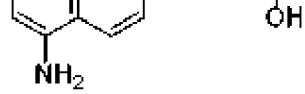
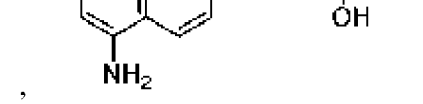

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

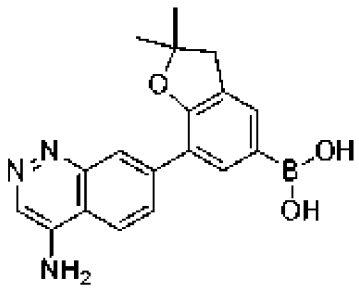
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

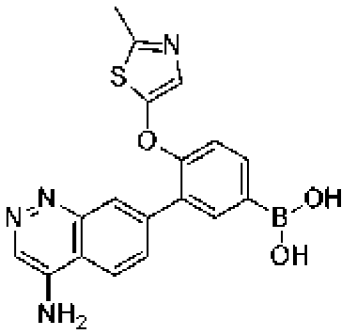
,

,

,



и



, и его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль любого из описанных выше соединений представляет собой соль муравьиной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль этансульфоновой кислоты или соль малеиновой кислоты.

В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Определения

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими методами, методиками культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например, «Principles of Neural Science», McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, «Intuitive Biostatistics», Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., «Molecular Cell Biology, 4th ed.», W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., «Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.», W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., «Developmental Biology, 6th ed.», Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые в настоящем документе, если в данном документе не указано иное, используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано на примерах в «McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms», Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, главным образом включены в настоящий

документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущественную силу.

Термин «агент» используется здесь для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как клетки или ткани бактерий, растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают в себя, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов ингибировать факторы комплемента может сделать их пригодными в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях настоящего изобретения.

«Пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают в себя млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая коров, свиней и т. п.), домашние животные (например, собаки, кошки и т. п.) и грызуны (например, мыши и крысы).

«Лечение» состояния или пациента означает принятие мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В контексте настоящего документа и как хорошо известно в данной области, «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Полезные или желательные клинические результаты могут включать без ограничения ослабление или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т. е., не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Термин «предотвращение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боль), заболевания, такого как рак, синдромного комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение по сравнению с нелеченной контрольной популяцией, и/или задержку появления выявляемых раковых

образований в леченной популяции по сравнению с нелеченными контрольными популяциями, например, статистически и/или клинически значимым количеством.

«Применение» или «введение» вещества, соединения или агента субъекту может осуществляться с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области техники. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь), интраназально (путем ингаляции), внутриспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может выполняться, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления соединение или агент вводят перорально, например, субъекту путем приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным или медленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

Используемое здесь выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или нескольких различных терапевтических агентов, так что второй агент вводят, в то время как ранее введенный терапевтический агент все еще эффективен в организме (например, два агента являются одновременно эффективными у пациента, что может включать синергетическое действие двух агентов). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах, одновременно или последовательно. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от характера и

степени тяжести состояния, подвергаемого лечению, такого как рак или MDS. Специалист может легко определять эффективное количество для данной ситуации путем рутинных экспериментов.

В контексте данного документа термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное после этого событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда происходит событие или обстоятельство, а также случаи, в которых этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещенным, и к таковому, где алкил не замещен.

Является понятным, что заместители и схемы замещения в соединениях по данному изобретению могут быть выбраны специалистом с обычной квалификацией в данной области техники для получения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать способами, известными в данной области техники, а также указанными способами ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, понятно, что эти множественные группы могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, при условии, что в результате получается стабильная структура.

Термин «необязательно замещенный», как он используется в данном документе, относится к замене от одного до шести водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя, включая без ограничения: гидроксил, гидроксиалкил, алкокси, галоген, алкил, нитро, силил, ацил, ацилокси, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, амино, аминоалкил, циано, галогеналкил, галогеналкокси, -OCO-CH_2-O-алкил, -OP(O)(O-алкил)$_2$ или -CH_2-OP(O)(O-алкил)$_2$. Предпочтительно «необязательно замещенный» относится к замене от одного до четырех водородных радикалов в данной структуре заместителями, упомянутыми выше. Более предпочтительно от одного до трех водородных радикалов заменяют заместителями, как указано выше. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «алкил», как он используется в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая без ограничения C_1-C_{10} алкильные группы с неразветвленной цепью или C_1-C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно «алкильная» группа относится к C_1-C_6 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1-C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно «алкильная» группа относится к C_1-C_4 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1-C_4 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры «алкила» включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. Более того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле изобретения, предназначен для включения как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители,

замещающие водород в одном или более атомах углерода углеводородной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. п.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

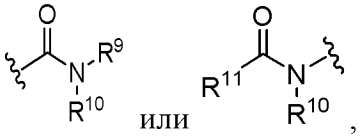
Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «C_{x-y}» или «C_x-C_y», когда он используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C_0 алкил означает водород, где группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя. C_{1-6}алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Термин «алкиламино» в контексте данного документа относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

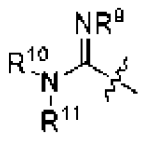
Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин «амид» в контексте данного документа относится к группе



где каждый R^9, R^{10} и R^{11} независимо представляет водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, или R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

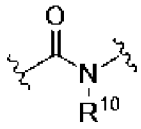
Термин «амидино» в контексте данного документа относится к группе



где каждый R^9, R^{10} и R^{11} независимо представляет водородную или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} взяты вместе с атомом N, к которому они

присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, или R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

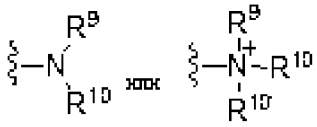
Термин «амидо» в контексте данного документа относится к группе



,

где R^{10} представляет водород или гидрокарбильную группу.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



,

где каждый R^9, R^{10} и $R^{10'}$ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10}, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

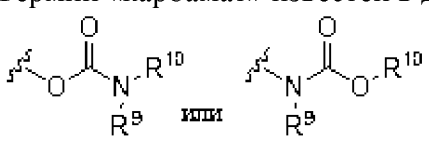
Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил» в контексте данного документа включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин «азидо» известен в данной области техники и относится к группе $-N_3$.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



,

где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца.Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Иллюстративные примеры «карбоциклов» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одном или более положениях, способных нести атом водорода.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является признанным в данной области техники и относится к группе -OCO_2-.

Термин «карбокси» в контексте данного документа относится к группе, представленной формулой -CO_2H.

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе -$C(O)OR^9$, где R^9 представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир» в контексте данного документа относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают без ограничения гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «гало» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термин «галогеналкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены атомом галогена.

Термин «галогеналкокси» в контексте данного документа относится к

алкоксигруппе, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Используемый в данном описании термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

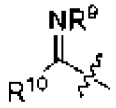
Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин «гидрокарбил» в контексте данного документа относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и, как правило, имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель =O на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) нет. Гидрокарбильные группы включают без ограничения арил,

гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

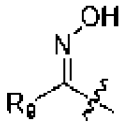
Термин «имин» известен в данной области техники и относится к группе



где R^9 представляет собой водород или гидрокарбильную группу, и R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} взятые вместе с атомом N, к которому R^9 присоединен, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

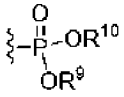
Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, где в заместителе имеется десять или меньше атомов, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, появляются ли они сами по себе или в сочетании с другими заместителями, такие как в перечислениях гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термин «оксим» известен в данной области техники и относится к группе

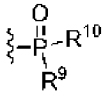


где R^9 представляет водород или гидрокарбильную группу.

Термин «фосфонат» известен в данной области техники и относится к группе



Термин «диалкилфосфиноксид» известен в данной области техники и относится к группе



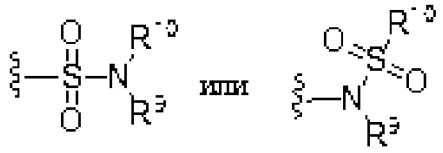
где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для

двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-OSO_3H$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе -S(O)-.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе $-S(O)_2-$.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включают неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. д. Предусматривается, что в контексте данного документа термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамоил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или

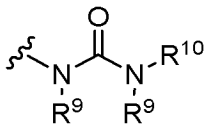
ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно.

Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин «сложный тиоэфир» в контексте данного документа относится к группе -$C(O)SR^9$ или -$SC(O)R^9$, где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоэфир» в контексте данного документа эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



,

где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Используемый в данном описании термин «модулировать» включает в себя ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клеток), а также усиление функции или активности.

Используемый в данном описании термин «ингибировать» включает подавление функции или активности. В определенных вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании соединение ингибирует фактор комплемента. Ингибирование фактора комплемента может быть измерено в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области, такими как ферментный анализ. Например, ингибирование C1s может быть определено в соответствии с ферментным анализом, раскрытым в примере 174. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибирует C1s, если PIC50, определенный в соответствии с процедурой, описанной в примере 174 составляет по меньшей мере 5, по меньшей мере 5,5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 6,5, по меньшей мере 7, по меньшей мере 7,5, по меньшей мере 8, по меньшей мере 8,5 или по меньшей мере 9.

Выражение «фармацевтически приемлемый» признано в данной области техники. В определенных вариантах осуществления термин включает композиции, вспомогательные вещества, адъюванты, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

«Фармацевтически приемлемая соль» или «соль» используется в настоящем документе для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит для лечения пациентов или совместима с ним.

Используемый в данном описании термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой I или II. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы моно- или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или практически безводной форме. Как правило, соли присоединения кислоты соединений формулы I или II более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие точки плавления по сравнению с их формами свободного основания. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники. Другие фармацевтически неприемлемые соли, например, оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений формулы I или II для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания», как он используется здесь, означает любую нетоксичную соль присоединения органического или неорганического основания любых кислотных соединений, представленных формулой I или II, или любых их промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники.

Многие из соединений, полезных в способах и композициях данного описания, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в конфигурации R или S, указанные обозначения R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. В описании рассматриваются все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). См., например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (zusammen, вместе) или E (entgegen, напротив) изомеров. В каждом

случае описание включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя они явно не указаны в формулах, описанных в настоящем документе, предназначены для включения в объем настоящего описания.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизуется или окисляется, в хозяине после введения с образованием соединения настоящего изобретения (например, соединений формулы I, II или II). Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, которые имеют биологически лабильные или расщепляемые (защитные) группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые можно окислять, восстанавливать, аминировать, дезаминировать, гидроксилировать, дегидроксилировать, гидролизовать, дегидролизовать, алкилировать, дезалкилировать, ацилировать, дезацилировать, фосфорилировать или дефосфорилировать с получением активного соединения. Примеры пролекарств, использующих сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически лабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США 6,875,751, 7,585,851 и 7,964,580, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства настоящего изобретения метаболизируются с образованием соединения формулы I или формулы II. Настоящее описание включает в свой объем пролекарства соединений, описанных здесь. Традиционные процедуры выбора и изготовления подходящих пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, пригодный для приготовления лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Используемый в данном описании термин «Log растворимости», «LogS» или «logS» используются в данной области для количественного определения растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде значительно влияет на его характеристики абсорбции и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохой абсорбцией. Значение LogS представляет собой логарифм с отделенной единицей (основание 10) растворимости, измеренной в моль/литр.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически

приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или среды-носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительных вариантах осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (т. е., путей, таких как инъекция или имплантация, которые обеспечивают преодолевающий перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или практически не содержит пирогенов. Вспомогательные вещества можно выбирать, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например, накожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как лосьон, крем или мазь. Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут быть самоэмульгирующей системой доставки лекарств или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение изобретения. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция может представлять собой твердую дисперсию. Термин «твердая дисперсия» относится к системе в твердом состоянии, включающей, по меньшей мере, два компонента, где один компонент диспергирован по всему другому компоненту или компонентам. Например, твердая дисперсия может представлять собой аморфную твердую дисперсию. Используемый в данном описании термин «аморфная твердая дисперсия» относится к стабильным твердым дисперсиям, содержащим аморфное лекарственное вещество и полимер. Под

«аморфным лекарственным веществом» подразумевается, что аморфная твердая дисперсия содержит лекарственное вещество в существенно аморфной форме твердого состояния.

Выражение «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте настоящего документа означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не причиняет вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитированных в них патентах.

Составы можно удобно предоставлять в стандартной лекарственной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, который лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Составы изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и т. п., каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители

абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; (11) биосовместимый полимер, например, используемый для получения амфорных твердых дисперсий, и (12) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такую композицию, чтобы высвобождать активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают

фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Выражения «парентеральное введение» и «введенный парентерально»,

используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость абсорбции лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. В альтернативном варианте замедленную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования

микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны in vivo различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсического эффекта для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного(ых) используемого(ых) соединения(й), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемыми конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. В общем случае понятно, что эффективное количество соединения будет варьировать в зависимости от

массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать без ограничения тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большую общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящий документ посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых раздельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных лекарственных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в сутки.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей; и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки; птицы; и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения изобретения могут вводиться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа.

Настоящее раскрытие включает применение фармацевтически приемлемых солей (*см.* Berge et al. (1977) «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) соединений по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают без ограничения соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают без ограничения L-аргинин, бенентамин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, литий, L-лизин, магний, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, калий, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, натрий, триэтаноламин, трометамин и соли цинка. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают без ограничения соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В определенных вариантах предполагаемые соли изобретения включают без ограничения соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-

гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, l-аскорбиновой кислоты, l-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфокислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, l-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, l-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, l-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол, диметилформамид и т. п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель, используемый при кристаллизации, соединение, неотъемлемо присутствующее в растворителе, используемом при получении или кристаллизации, или соединение, случайно внесенное в такой растворитель.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиамин.

Способы лечения

В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы лечения заболевания или состояния, связанного с активацией комплемента у индивидуума при необходимости этого, включающие введение терапевтически эффективного количества

представленных в настоящем изобретения соединений. Не будучи связанным теорией полагают, что соединения, раскрытые в настоящем документе, действуют как ингибиторы C1s и могут, таким образом, предотвратить активацию комплемента, в свою очередь для лечения заболеваний, связанных с активацией комплемента.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из нейродегенеративного расстройства, воспалительного заболевания, аутоимунного заболевания, офтальмологического заболевания и метаболического расстройства. Специалистам в данной области легко понять, что многие заболевания или состояния могут относиться более чем к одной из вышеупомянутых категорий заболеваний. Например, состояния могут быть как неврологическими, так и аутоиммунными, как аутоиммунными, так и воспалительными, как офтальмологическими, так и неврологическими и т. п.

Заболевания и состояния, связанные с активацией комплемента, которые можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, включают без ограничения:

болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, прогрессирующий рассеянный склероз, глаукому, миотоническую дистрофию, синдром Гийена-Барре, миастению гравис, спинальную мышечную атрофию, синдром Дауна, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, травматическое повреждение мозга, эпилепсию, лобно-височную деменцию, диабет, ожирение, атеросклероз, ревматоидный артрит, острый респираторный дистресс-синдром, пузырчатку, вульгарную пузырчатку, листовидную пузырчатку, буллезный пемфигоид, иммуноопосредованную некротизирующую миопатию, витилиго, паранеопластические синдромы, заболевание васкулит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, хроническую спонтанную крапивницу, повреждение отдаленных тканей после ишемии и реперфузии, активацию комплемента во время операции сердечно-легочного шунтирования, дерматомиозит, волчаночный нефрит и получающийся в результате гломерулонефрит и васкулит, почечный фиброз, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, глютеиновую болезнь, болезнь Крона, пернициозную анемию, хроническую идиопатическую демиелинизирующую полинейропатию, мультифокальную двигательную нейропатию, гепарин-индуцированную тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, индуцированную кардиоплегией коронарную эндотелиальную дисфункцию, мезангиопролиферативный гломерулонефрит II типа, Ig A-нефропатию, острую почечную недостаточность, криоглобулинемию, антифосфолипидный синдром, хроническую открытоугольную глаукому, острую закрытоугольную глаукому, дегенеративные заболевания желтого пятна, влажную возрастную макулярную дегенерацию, сухую возрастную макулярную дегенерацию, географическую атрофию, хориоидальную неоваскуляризацию, увеит, диабетическую ретинопатию, связанную с ишемией ретинопатию, эндофтальмит, внутриглазное неоваскулярное заболевание, диабетический отек желтого пятна, патологическую

миопию, заболевание фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоз глаза, нейромиелит зрительного нерва, окклюзию центральной вены сетчатки, неоваскуляризацию роговицы, неоваскуляризацию сетчатки, наследственную оптическую нейропатию Лебера, неврит зрительного нерва, ретинопатию Бехчета, ишемическую оптическую нейропатию, ретинальный васкулит, АНЦА васкулит, гранулематоз Вегенера, ретинопатию Пурчера, болезнь Шегрена сухого глаза, саркоидоз, темпоральный артериит, нодозный полиартериит, алло-трансплантацию, сверхострое отторжение, гемодиализ, хронический окклюзионный легочный дистресс-синдром, астму, аспирационную пневмонию, иммунную тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию, болезнь холодовых агглютининов, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию и заболевание коронарной артерии.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, включает синдром Гийена-Барре, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона (HD), географическую атрофию, болезнь холодовых агглютининов, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, волчаночный нефрит и мультифокальную двигательную нейропатию.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой синдром Гийена-Барре. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой ALS. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой HD. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой географическую атрофию. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой болезнь холодовых агглютининов. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой волчаночный нефрит. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, которое можно лечить в соответствии со способами по настоящему изобретению, представляет собой мультифокальную двигательную нейропатию.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство, например, связанное с потерей синапсов или потерей нервных связей, с потерей синапсов, что зависит от C1q, комплекса C1, CR1, C3, CR3, C4 или CR4, с патологической активно-зависимой синаптической потерей или с фагоцитозом синапса микроглией. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство связано с дисрегуляцией C1s. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство связано с активацией или дисрегуляцией C1s. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство связано с активацией C1s.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), рассеянного склероза, прогрессирующего рассеянного склероза, глаукомы, миотонической дистрофии, синдрома Гийена-Барре (GBS), миастении гравис, спинальной мышечной атрофии, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона (HD), травматического повреждения мозга, эпилепсии, возрастной дегенерации желтого пятна, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (IMNM) и лобно-височной деменции.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство выбрано из синдрома Гийена-Барре, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза и географической атрофии. Заболевание возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) включает влажную AMD и сухую AMD. Более того, сухой AMD включает раннюю, промежуточную и позднюю стадии, причем поздняя стадия называется географической атрофией, которая означает прогрессирующую потерю клеток в сетчатке.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание. В определенных вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание связано с активацией или дисрегуляцией C1s.

В определенных вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание выбрано из диабета, ожирения, атеросклероза, ревматоидного артрита, острого респираторного дистресс-синдрома, вульгарной пузырчатки, листовидной пузырчатки, буллезного пемфигоида, повреждения отдаленных тканей после ишемии и реперфузии, активации комплемента во время операции сердечно-легочного шунтирования, дерматомиозита, пузырчатки, волчаночного нефрита и получающегося в результате гломерулонефрита и васкулита, почечного фиброза, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, глютеиновой болезни, болезни Крона, злокачественной анемии, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, витилиго, паранеопластических синдромов, заболевания васкулита,

гипокомплементемического уртикарного васкулита, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической демиелинизирующей полинейропатии, ревматической полимиалгии, мультифокальной двигательной нейропатии, иммунной тромбоцитопении, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, индуцированной кардиоплегией коронарной эндотелиальной дисфункции, мезангиопролиферативного гломерулонефрита II типа, Ig A-нефропатии, острой почечной недостаточности, криоглобулинемии, антифосфолипидного синдрома, хронической открытоугольной глаукомы, острой закрытоугольной глаукомы, дегенеративных заболеваний желтого пятна, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, хориоидальной неоваскуляризации, увеита, диабетической ретинопатии, связанной с ишемией ретинопатии, эндофтальмита, внутриглазного неоваскулярного заболевания, диабетического отека желтого пятна, патологической миопии, заболевания фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоза глаза, нейромиелита зрительного нерва, окклюзии центральной вены сетчатки, неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации сетчатки, наследственной оптической нейропатии Лебера, неврита зрительного нерва, ретинопатии Бехчета, ишемической оптической нейропатии, ретинального васкулита, АНЦА васкулита, гранулематоза Вегенера, ретинопатии Пурчера, болезни Шегрена сухого глаза, саркоидоза, темпорального артериита, нодозного полиартериита, рассеянного склероза, прогрессирующего рассеянного склероза, алло-трансплантации, сверхострого отторжения, гемодиализа, хронического окклюзионного легочного дистресс-синдрома, астмы, аспирационной пневмонии, иммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, болезни холодовых агглютининов, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и заболевания коронарной артерии.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь холодовых агглютининов, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, географическую атрофию, волчаночный нефрит или мультифокальную двигательную нейропатию.

В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунную гемолитическую анемию, такую как болезнь холодовых агглютининов или тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия.

В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы ингибирования C1s, включающие приведение в контакт C1s с раскрытым в настоящем изобретении соединением. В определенных аспектах в настоящем раскрытии представлены способы ингибирования активированногоC1s, включающие приведение в контакт C1s с раскрытым в настоящем изобретении соединением.

В определенных вариантах осуществления приведение в контакт C1s с соединением включает введение соединения индивидууму.

Примеры

Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на

следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Общие процедуры

Способ А жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (способ А ЖХ-МС)

Полный ионный ток (TIC) и УФ хроматографические следы DAD, а также МС и УФ спектры, связанные с пиками, были сняты на системе СВЭЖХ/МС Acquity^{TM}, оснащенной детектором PDA и соединенной с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters, работающим в режиме чередующейся положительной и отрицательной ионизации электрораспылением. [ЖХ/МС-ЭР (+/-): анализы проводили с использованием Acquity UPLC^{TM} CSH, колонка C18 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), температура колонки 40°C, подвижная фаза: A-вода+ 0,1% HCOOH/ B- CH_3CN+0,1% HCOOH, скорость потока: 1,0 мл/мин, время прогона=2,0 мин, градиент: t=0 мин 3% B, t=1,5 мин 99,9% B, t=1,9 мин 99,9% B, t= 2,0 мин 3% B, время остановки 2,0 мин. Положительное ЭР 100-1000, отрицательное ЭР 100-1000, УФ-детекция DAD 210-350 нм.

Способ В жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (способ В ЖХ-МС)

Полный ионный ток (TIC) и УФ хроматографические следы DAD, а также МС и УФ спектры, связанные с пиками, были сняты на системе UPLC/MS Acquity^{TM}, оснащенной детектором PDA и соединенной с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters, работающим в режиме чередующейся положительной и отрицательной ионизации электрораспылением. [ЖХ/МС-ЭР (+/-): анализы проводили с использованием Acquity UPLC^{TM} BEH, колонка C18 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), температура колонки 40°C, подвижная фаза: A- 0,1% объем/объем водного раствора аммиака с pH 10/ B- CH_3CN, скорость потока: 1,0 мл/мин, время прогона=2,0 мин, градиент: t=0 мин 3% B, t=1,5 мин 99,9% B, t=1,9 мин 99,9% B, t= 2,0 мин 3% B, время остановки 2,0 мин. Положительное ЭР 100-1000, отрицательное ЭР 100-1000, УФ-детекция DAD 210-350 нм.

Аналитические способы

Спектроскопию ^{1}H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием одного из следующих приборов: прибор Bruker Avance 400, оснащенный зондом DUAL 400 МГц S1, прибор Bruker Avance 400, оснащенный зондом 6 S1 400 МГц 5 мм ^{1}H-^{13}C ID, прибор Bruker Avance III 400 с nanobay, оснащенный широкополосным зондом прямого наблюдения BBFO 5 мм, прибор 400 МГц Agilent Direct Drive с зондом ID AUTO-X PFG, все работающие при 400 МГц, или прибор Agilent VЯМPS500 Direct Drive, оснащенный криозондом тройного резонанса 5 мм $^{1}H\{^{13}C/^{15}N\}$, работающий при 500 МГц. Спектры получали в указанном растворителе при приблизительно комнатной температуре, если не указано иное. Во всех случаях данные ЯМР соответствовали предложенным структурам. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; дд, двойной дублет; дт, двойной триплет; ушир., уширенный.

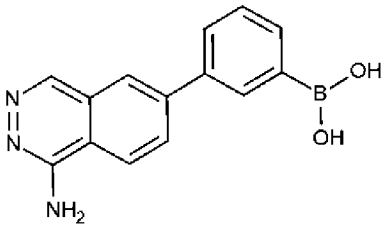
В случае использования тонкослойной хроматографии (ТСХ) она относится к силикагелевой ТСХ с использованием пластин силикагеля F254 (Merck), Rf представляет собой расстояние, пройденное соединением, разделенное на расстояние, пройденное растворителем на пластине ТСХ. Колоночную хроматографию проводили с использованием автоматической системы флэш-хроматографии (Biotage SP1 или Isolera) на силикагелевых картриджах Biotage (KP-Sil, KP-NH, Sfar D или Sfar Amino D) или в случае колоночной хроматографии с обращенной фазой на картриджах Biotage C18 (KP-C18-HS или Sfar C18 D).

Получение соединений

Если получение исходных материалов не описано, они являются коммерчески доступными, известными в литературе или легко получаемыми специалистами в данной области с использованием стандартных процедур. Если указано, что соединения были получены аналогично предыдущим примерам или промежуточным соединениям, то специалисту будет понятно, что время реакции, количество эквивалентов реагентов и температура могут быть модифицированы для каждой конкретной реакции, и что может быть необходимо или желательно использовать различные методы обработки или очистки. Если реакции проводят с использованием микроволнового облучения, то используется микроволновая печь Biotage Initiator. Фактическая подаваемая мощность изменяется в ходе реакции для поддержания постоянной температуры.

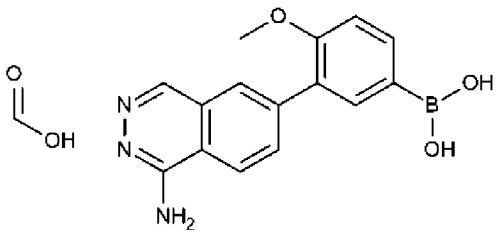
Примеры 1-171: Получение приведенных в качестве примера соединений

ПРИМЕР 1: [3-(1-аминофталазин-6-ил)фенил]бороновая кислота (1)



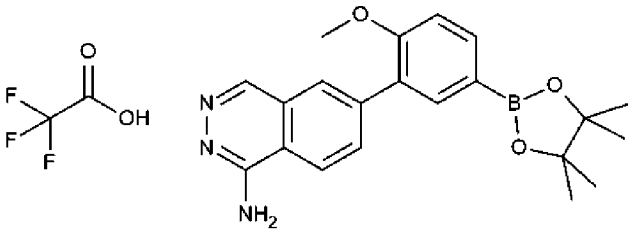
К раствору соли 6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (89,0 мг, 0,190 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (1,0 мл, 1 ммоль) и перйодата натрия (20,64 мг, 0,100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и летучие вещества удаляли выпариванием. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 80% с получением [3-(1-аминофталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты (20 мг, 0,075 ммоль, выход 39,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,22 (ушир. с, 2H), 7,52 (т, J=7,53 Гц, 1H), 7,84-7,88 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 8,12-8,25 (м, 4H), 8,28 (т, J=1,55 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,35 Гц, 1H), 8,97 (д, J=0,79 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,42 мин, МС (ИЭР) m/z=266,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 2: соль [3-(1-аминофталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (2)



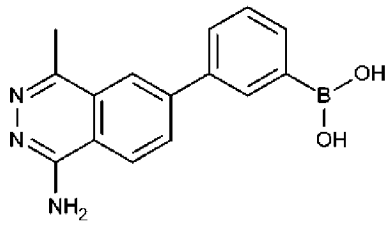
Соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (360,0 мг, 0,730 ммоль) растворяли в THF (21,6 мл) и добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (10,26 мл, 10,26 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 3 часов, затем выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (46 мг, 0,149 ммоль, выход 57,84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,83 (с, 3H), 7,05 (ушир. с, 2H), 7,16 (д, J=8,17 Гц, 1H), 7,84-7,90 (м, 2H), 7,96-8,01 (м, 2H), 8,16 (с, HCOOH), 8,27 (д, J=8,40 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=296,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 3: соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (3)



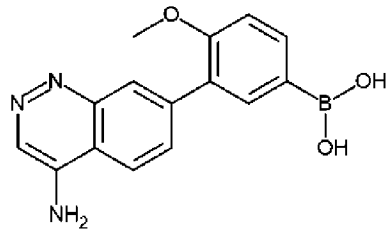
Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (350,0 мг, 0,660 ммоль) в DCM (4,71 мл) и трифторуксусной кислоте (4,71 мл) перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в Et_2O, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали на воронке Хирша и сушили с получением соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (350 мг, 0,712 ммоль, выход 100%) в виде бледно-розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 3,87 (с, 3H), 7,26 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,65 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,29, 1,69 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,53, 1,79 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,65 (д, J=8,56 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,16 (ушир. с, 2H), 14,42 (ушир. с, TFA). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,75 мин, МС (ИЭР) m/z=378,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 4: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)фенил]бороновая кислота (4)



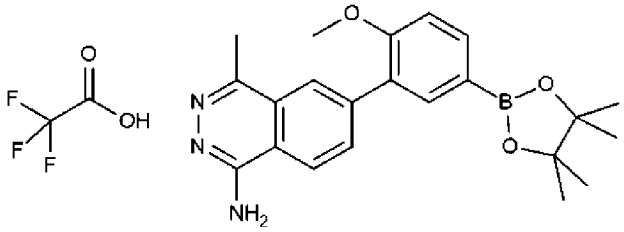
Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (20 мг, 0,047 ммоль) в DCM (0,250 мл) и трифторуксусной кислоте (0,250 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты (12 мг, 0,043 ммоль, выход 92,29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,79 (с, 3H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,89 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,22-8,34 (м, 5H), 8,45-8,52 (м, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=280,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 5: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (5)



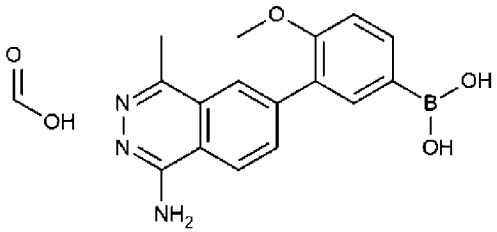
7-[2-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-аминтрифторуксусную кислоту (450,0 мг, 0,920 ммоль) растворяли в Et_2O (12 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (13,34 мл, 26,69 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 1,5 часа. Добавляли CH_3CN (10 мл) и две фазы (Et_2O/вода+ CH_3CN) разделяли. Фазу вода+CH_3CN концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 25%. Фракции, содержащие соединение, собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (65 мг, 0,220 ммоль, выход 24,05%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,86 (с, 3H), 7,21 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,91-7,95 (м, 2H), 7,97 (дд, J=8,88, 1,63 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,55 Гц, 1H), 8,45-8,49 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 9,84 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=296,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 6: соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (6)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин (79,0 мг, 0,150 ммоль) растворяли в смеси трифторуксусной кислоты (1 мл) и DCM (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат выпаривали и полученный твердый остаток дважды растирали с Et_2O. Твердое вещество сушили в вакууме с получением соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (35 мг, 0,069 ммоль, выход 47,47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с,12H), 2,74 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,24 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,72 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,39, 1,72 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,52, 1,68 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,51 Гц, 1H), 8,85 (с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=392,4 $[M+H]^+$.

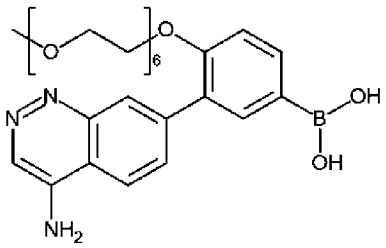
ПРИМЕР 7: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (7)



Соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (28,0 мг, 0,060 ммоль) суспендировали в Et_2O (2 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (0,83 мл, 0,830 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 45 мин и добавляли воду (5 мл) и Et_2O (5 мл). Слои разделяли и водный слой промывали Et_2O (3×20 мл). Водный слой выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (12 мг, 0,034 ммоль, выход 60,98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,74 (с, 3 H) 3,85 (с, 3 H) 7,20 (д, J=8,36 Гц, 1 H) 7,86-7,97 (м, 2 H) 8,13 (с, 1H от HCOOH) 8,23-8,32 (м, 2 H) 8,69 (д, J=8,58

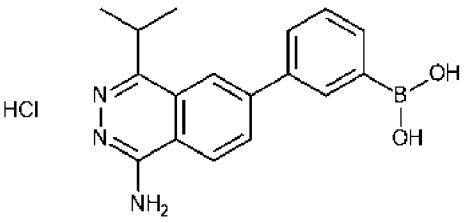
Гц, 1 H) 9,14 (ушир. с, 2 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=310,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 8: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]бороновая кислота (8)



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (28,0 мг, 0,040 ммоль) в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]бороновой кислоты (4,7 мг, 0,008 ммоль, выход 23,76%) в виде желтого порошка, который на воздухе становился желтым гелем. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,22 (с, 3H), 3,38-3,50 (м, 18H), 3,51-3,55 (м, 2H), 3,75 (т, J=4,68 Гц, 2H), 4,24 (т, J=5,77, 3,63 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,24, 1,69 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,01-8,08 (м, 4H), 8,41 (д, J=8,87 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=560,5 $[M+H]^+$.

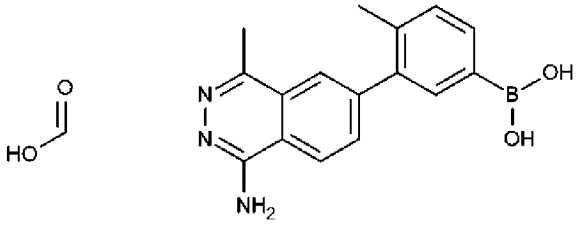
ПРИМЕР 9: соль [3-(1-амино-4-пропан-2-илфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и хлористоводородной кислоты (9)



4-Пропан-2-ил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин (23,0 мг, 0,060 ммоль) суспендировали в 2 М растворе хлорида водорода в Et_2O (2,0 мл, 4 ммоль) и добавляли воду (50 мкл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли дополнительно воду (1 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин и слои разделяли. Водный слой промывали Et_2O (2×1 мл), а затем выпаривали при пониженном давлении с получением соли [3-(1-амино-4-пропан-2-илфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и хлористоводородной кислоты (11 мг, 0,032 ммоль, выход 54,18%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,36 (д, J=6,69 Гц, 6H), 3,97 (пент.,

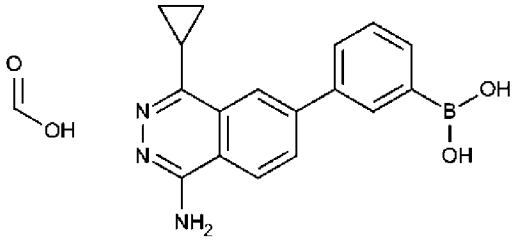
J=6,69 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,57 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,36 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,68 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,72 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,24 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,57 мин, МС (ИЭР) m/z=308,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 10: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (10)



Трифторуксусную кислоту (0,600 мл) добавляли к раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (42,0 мг, 0,080 ммоль) в DCM (0,600 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем летучие вещества удаляли. Et_2O (1 мл) добавляли и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем ее фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в ДМСО и очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP12) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50%. Соответствующие фракции собирали и частично концентрировали, затем лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (9,12 мг, 0,026 ммоль, выход 33,6%) в виде белого твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование (~60%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,29 (с, 3 H), 2,72 (с, 3 H), 7,26 (ушир. с, 2 H), 7,34 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,74-7,80 (м, 2 H), 7,90-7,95 (м, 2 H), 8,06 (ушир. с, 2 H), 8,15 (с, 0,6 H от HCOOH), 8,39 (д, J=8,14 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,49 мин, МС (ИЭР) m/z=294,26 $[M+H]^+$.

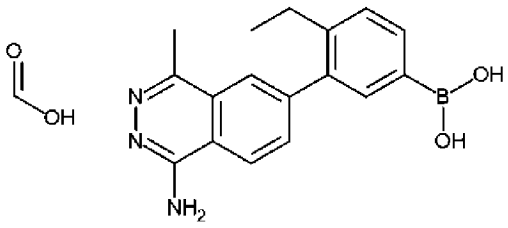
ПРИМЕР 11: соль [3-(1-амино-4-циклопропилфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (11)



Раствор [3-[4-циклопропил-1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,110 ммоль) в DCM (0,200 мл) и трифторуксусной кислоте (0,200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и

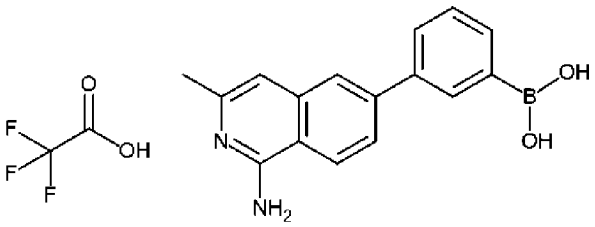
лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-циклопропилфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (49 мг, 0,140 ммоль, выход 127,07%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,02-1,19 (м, 4H), 2,88 (ддд, J=13,20, 8,25, 5,06 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,40 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=7,88, 1,99 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H, HCOOH), 8,35 (с, 1H), 8,48 (дд, J=8,54, 1,73 Гц, 1H), 8,72-8,80 (м, 2H), 9,19 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=352,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 12: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-этилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (12)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-этилфенил]бороновой кислоты (36,0 мг, 0,080 ммоль) в DCM (1,64 мл) и трифторуксусной кислоте (1,64 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-этилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (22 мг, 0,062 ммоль, выход 79,13%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,07 (т, J=7,52 Гц, 3H), 2,60 (к, J=7,53 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 7,41 (д, J=7,72 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,70, 1,39 Гц, 1H), 8,12-8,17 (м, 2H), 8,14 (с, HCOOH), 8,73 (д, J=8,36 Гц, 1H), 9,15 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=308,3 $[M+H]^+$.

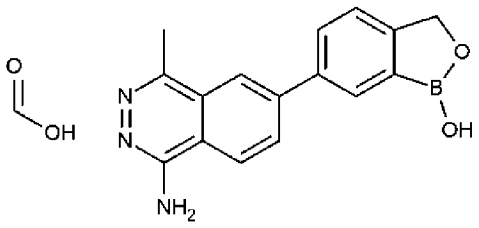
ПРИМЕР 13: соль [3-(1-амино-3-метилизохинолин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и трифторуксусной кислоты (13)



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]изохинолин-1-амина (150,0 мг, 0,290 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем ее концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 40%. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением твердого

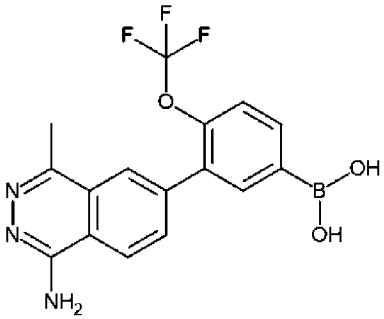
вещества, которое очищали водой и сушили в сушильном шкафу всю ночь с получением соли [3-(1-амино-3-метилизохинолин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и трифторуксусной кислоты (53 мг, 0,135 ммоль, выход 45,99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,48 (с, 3 H), 7,10 (с, 1 H), 7,54 (т, J=7,59 Гц, 1 H), 7,87-7,94 (м, 2 H), 8,06 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1 H), 8,14 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 8,62 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,86 (ушир. с, 2 H), 13,29 (1 H, ушир. с). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=279,26 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 14: соль 6-(1-гидрокси-3H-2,1-бензоксаборол-6-ил)-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (14)



К раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-(оксан-2-илоксиметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (78,0 мг, 0,120 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем летучие вещества удаляли. Полученное твердое вещество растирали с Et_2O, затем очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением соли 6-(1-гидрокси-3H-2,1-бензоксаборол-6-ил)-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (18 мг, 0,053 ммоль, выход 42,82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (с, 3H), 5,08 (с, 2H), 7,02 (с, 2H), 7,60 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,94, 1,85 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H, от HCOOH), 8,17-8,23 (м, 3H), 8,36-8,43 (м, 1H), 9,29 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,50 мин, МС (ИЭР) m/z=292,2 $[M+H]^+$.

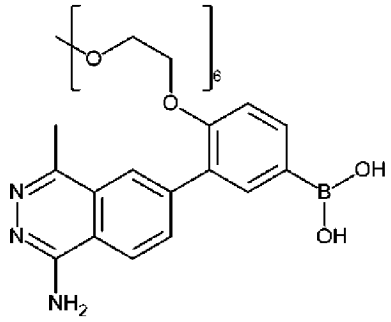
ПРИМЕР 15: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил]бороновая кислота (15)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (22,0 мг, 0,040 ммоль) в DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное

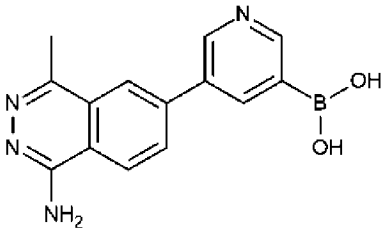
вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (6 мг, 0,017 ммоль, выход 38,55%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 2,75 (с, 3H), 7,57 (дд, J=8,24, 1,66 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,24, 1,66 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,69 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,52, 1,67 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,69 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,19 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,59 мин, МС (ИЭР) m/z=364,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 16: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]бороновая кислота (16)



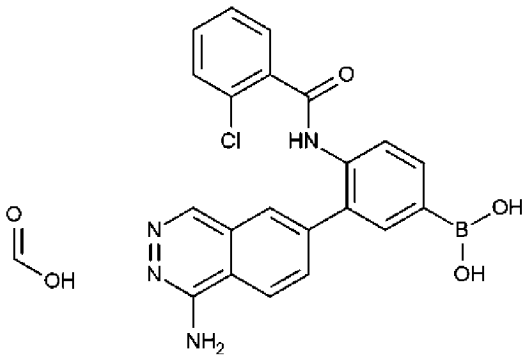
Соль 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (45,0 мг, 0,070 ммоль) суспендировали в Et_2O (2 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (1,0 мл, 2 ммоль). Для улучшения растворимости добавляли DCM (0,200 мл) и вязкая смесь становилась более гомогенной. Смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, затем выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]бороновой кислоты (16 мг, 0,028 ммоль, выход 40,65%) в виде белого липкого твердого вещества, которое со временем превращалось в гель. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~45%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,75 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,36-3,50 (м, 18H), 3,54 (дд, J=5,73, 3,22 Гц, 2H), 3,71-3,79 (м, 2H), 4,17-4,29 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,26, 1,69 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,12 (с, 0,4 H от HCOOH), 8,35 (дд, J=8,57, 1,67 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,64 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,60 Гц, 1H), 9,11 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=574,52 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 17: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)пиридин-3-ил]бороновая кислота (17)



К раствору [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиридин-3-ил]бороновой кислоты (160,0 мг, 0,370 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток твердого вещества растирали дважды с Et_2O. Остаток твердого вещества очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30% с получением частично очищенного продукта, который дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в основной воде (10 мМ водного раствора бикарбоната аммония, доведенного до pH 10 аммиаком) от 1% до 20% с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты (17 мг, 0,061 ммоль, выход 16,32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,82 (с, 3H), 8,62 (дд, J=8,58, 1,78 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,85 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,31 (м, 3H), 9,57 (д, J=2,15 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,31 мин, МС (ИЭР) m/z=279,1 $[M-H]^-$.

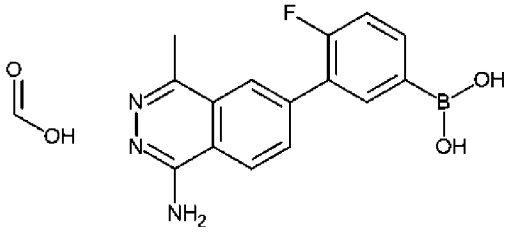
ПРИМЕР 18: соль [3-(1-аминофталазин-6-ил)-4-[(2-хлорбензоил)амино]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (18)



Раствор [4-бензамидо-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (46,97 мг, 0,090 ммоль) в DCM (0,250 мл) и трифторуксусной кислоте (0,250 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-аминофталазин-6-ил)-4-[(2-хлорбензоил)амино]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,32-7,51 (м, 4H), 7,61 (д,

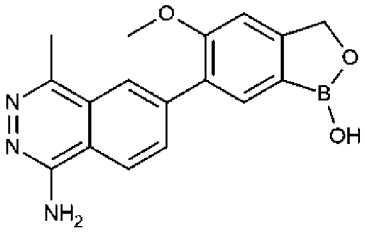
J=8,17 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,05 (с, HCOOH), 8,23 (дд, J=8,50, 1,83 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,72 (д, J=8,59 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,37 (с, 2H), 10,29 (с, 1H), 14,57 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=465,67 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 19: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-этилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (19)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-фторфенил]бороновой кислоты (56,0 мг, 0,110 ммоль) в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (16 мг, 0,047 ммоль, выход 41,38%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 2,77 (с, 3H), 7,40 (дд, J=11,20, 8,29 Гц, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 8,13 (с, 1 H от HCOOH), 8,14 (дд, J=8,55, 1,83 Гц, 1H), 8,34 (тд, J=8,55, 1,71 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,77 (д, J=8,54 Гц, 1H), 9,19 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,49 мин, МС (ИЭР) m/z=298,2 $[M+H]^+$.

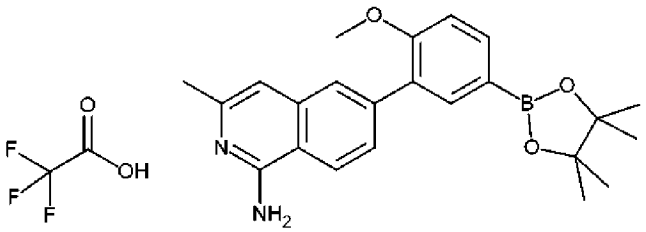
ПРИМЕР 20: 6-(1-гидрокси-5-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-6-ил)-4-метилфталазин-1-амин (20)



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (133,0 мг, 0,200 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30% с получением 6-(1-гидрокси-5-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-6-ил)-4-метилфталазин-1-амина (28 мг, 0,087 ммоль, выход 42,98%) в виде белого твердого

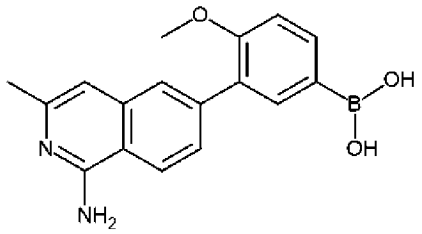
вещества.Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,03 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,10 (с, 0,2 H от HCOOH), 8,23 (дд, J=8,48, 1,63 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,63 Гц, 1H), 8,67 (д, J=8,48 Гц, 1H), 9,11 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=322,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 21: соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амина и трифторуксусной кислоты (21)



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амина (159,0 мг, 0,290 ммоль) в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества выпаривали, добавляли Et_2O (4 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем твердое вещество собирали фильтрацией и промывали Et_2O с получением соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амина и трифторуксусной кислоты (162 мг, 0,321 ммоль, выход 109,19%) в виде бледно-розового твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование (~65%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12 H), 2,46 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 7,10 (с, 1 H), 7,22 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,77 (дд, J=8,36, 1,76 Гц, 1 H), 7,79-7,83 (м, 1 H), 7,92 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 8,52 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,66 (ушир. с, 2 H), 13,10 (ушир. с, 0,65 H от TFA). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=391,36 $[M+H]^+$.

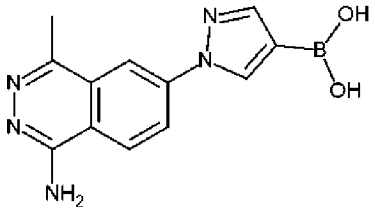
ПРИМЕР 22: [3-(1-амино-3-метилизохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (22)



Смесь соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амина и трифторуксусной кислоты (154,0 мг, 0,310 ммоль) в 2 М растворе хлористоводородной кислоты (3,82 мл, 7,63 ммоль) и Et_2O (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Et_2O добавляли и фазы разделяли. Водную фазу концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 последовательно) с градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH)

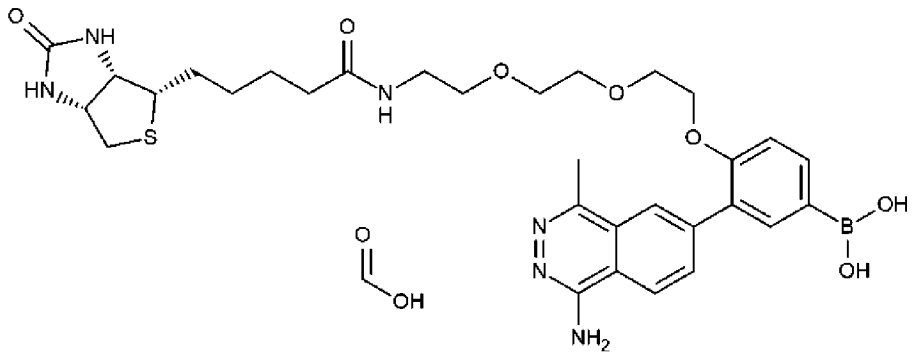
от 2% до 60% с получением [3-(1-амино-3-метилизохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (28 мг, 0,079 ммоль, выход 25,89%) в виде белого твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~40%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,46 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 7,07 (с, 1 H), 7,17 (д, J=8,14 Гц, 1 H), 7,83 (дд, J=8,69, 1,65 Гц, 1 H), 7,86-7,91 (м, 2 H), 7,93 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,14 (с, 0,4 H от HCOOH), 8,54 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,82 (ушир. с, 2 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=309,23 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 23: [1-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)пиразол-4-ил]бороновая кислота (23)



Раствор [1-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиразол-4-ил]бороновой кислоты (56,0 мг, 0,130 ммоль) в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95% с получением частично чистого продукта. Соединение дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% NH_4OH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [1-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)пиразол-4-ил]бороновой кислоты (12 мг, 0,045 ммоль, выход 34,78%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,74 (с, 3H), 6,81 (с, 2H), 8,06 (с, 3H), 8,27 (д, J=2,08 Гц, 1H), 8,32-8,42 (м, 2H), 8,87 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,36 мин, МС (ИЭР) m/z=270,3 $[M+H]^+$.

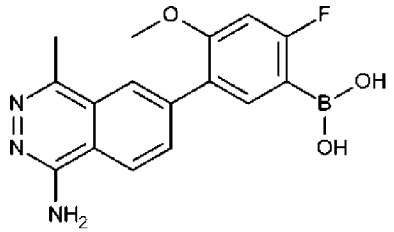
ПРИМЕР 24: соль [4-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]-3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (24)



Суспензию 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-

ил]-N-[2-[2-[2-[2-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этокси]этокси]этил]пентанамида (55,0 мг, 0,070 ммоль) в 2 М растворе хлористоводородной кислоты (0,04 мл, 0,070 ммоль) и Et_2O (3,686 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее выпаривали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 60%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [4-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]-3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (13 мг, 0,019 ммоль, выход 24,86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07-1,39 (м, 2H), 1,41-1,67 (м, 3H), 2,04 (т, J=7,49 Гц, 2H), 2,53-2,61 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,80 (дд, J=12,19, 5,06 Гц, 1H), 3,05-3,09 (м, 1H), 3,10-3,17 (м, 2H), 3,43-3,49 (м, 2H), 3,49-3,56 (м, 2H), 3,71-3,75 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 7,17 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,84 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,02-8,06 (м, 3H), 8,13 (с, 1H, HCOOH), 8,17 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,57 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=699,59 $[M+H]^+$.

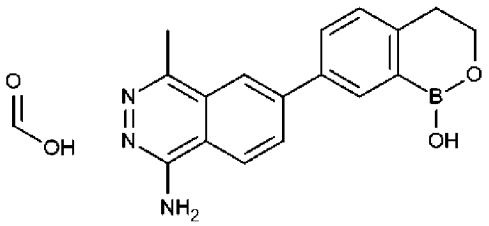
ПРИМЕР 25: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновая кислота (25)



Трифторуксусную кислоту (2,5 мл) добавляли к раствору [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (140,0 мг, 0,290 ммоль) в DCM (2,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток растирали с Et_2O. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через тонкий слой целита. MeOH выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (23 мг, 0,070 ммоль, выход 23,97%) в виде белого твердого вещества.Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~21%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,00 (д, J=11,41 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,21 Гц, 1H), 8,11 (с, 0,2H от HCOOH), 8,23 (дд, J=8,46, 1,63 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,63 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,46 Гц, 1H), 9,11 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,49 мин, МС (ИЭР) m/z=328,2 $[M+H]^+$.

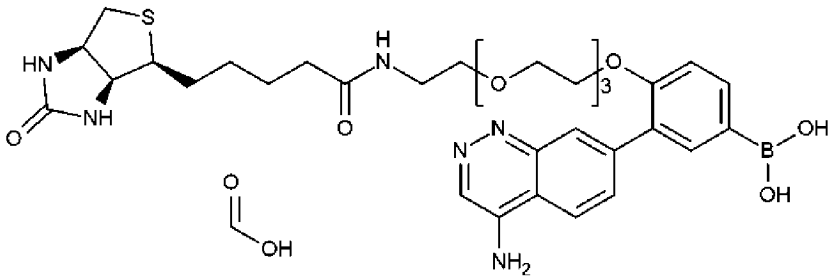
ПРИМЕР 26: соль 6-(1-гидрокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-

метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (26)



Трифторуксусную кислоту (2,5 мл) добавляли к раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (50,0 мг, 0,080 ммоль) в DCM (2,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток растирали с Et_2O. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через тонкий слой целита. MeOH выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением соли 6-(1-гидрокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (13 мг, 0,037 ммоль, выход 47,36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,80 (с, 3H), 2,96 (т, J=5,90 Гц, 2H), 4,12 (т, J=5,90 Гц, 2H), 7,42 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,92, 2,10 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H от HCOOH), 8,23 (д, J=2,10 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=8,58, 1,80 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,12 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=306,3 $[M+H]^+$.

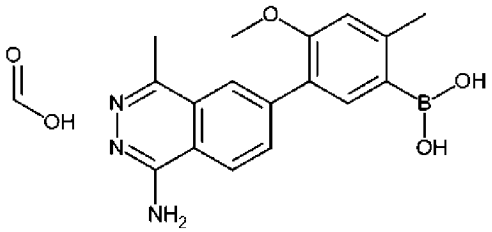
ПРИМЕР 27: Получение соли [4-[2-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-(4-аминоциннолин-7-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (27)



Раствор 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{2-[2-(2-{2-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси}этокси)этокси]этил}пентанамида (200,0 мг) и 2 M раствора хлористоводородной кислоты (2,5 мл, 5 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь промывали Et_2O и водную фазу концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 60%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [4-[2-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-(4-аминоциннолин-7-

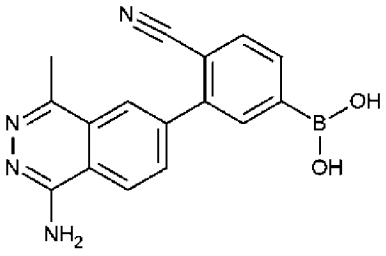
ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (37 мг, 0,051 ммоль, выход 12,75% за три стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,21-1,38 (м, 2H), 1,38-1,54 (м, 3H), 1,54-1,67 (м, 1H), 2,05 (т, J=7,42 Гц, 2H), 2,52-2,61 (м, 1H), 2,81 (дд, J=12,43, 5,07 Гц, 1H), 3,07 (ддд, J=8,49, 6,14, 4,38 Гц, 1H), 3,15 (к, J=5,80 Гц, 2H), 3,34 (т, J=5,89 Гц, 2H), 3,38-3,48 (м, 4H), 3,44-3,52 (м, 2H), 3,49-3,56 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 1H), 4,18-4,25 (м, 2H), 4,29 (дд, J=7,77, 5,03 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 7,16 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,76-7,90 (м, 3H), 7,97 (д, J=1,75 Гц, 1H), 8,08 (с, 2H), 8,14-8,23 (м, 3H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,58 мин, МС (ИЭР) m/z=729,62 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 28: соль [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (28)



Соль 6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (140,0 мг, 0,270 ммоль) суспендировали в Et_2O (8 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (3,93 мл, 7,85 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, затем выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (24 мг, 0,065 ммоль, выход 24,11%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,52 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,52 (ушир, с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,96 (ушир, с, 2H), 8,05-8,11 (м, 2H), 8,15 (с, 1 H от HCOOH), 8,38 (д, J=8,50 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=324,2 $[M+H]^+$.

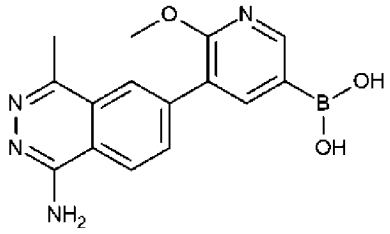
ПРИМЕР 29: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-цианофенил]бороновая кислота (29)



Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к суспензии [4-циано-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (35,0 мг, 0,080 ммоль) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

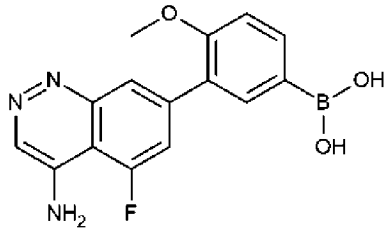
ч, затем летучие вещества удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 60% с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-цианофенил]бороновой кислоты (7,9 мг, 0,026 ммоль, выход 33,72%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,78 (с, 3 H), 8,05 (с, 1 H), 8,13-8,19 (м, 2 H), 8,40 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,81 (д, J=8,58 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=305,17 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 30: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-6-метоксипиридин-3-ил]бороновая кислота (30)



Суспензию [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-метоксипиридин-3-ил]бороновой кислоты (54,0 мг, 0,120 ммоль) в DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем ее концентрировали. Et_2O (1 мл) добавляли к остатку и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем ее фильтровали и промывали Et_2O. Осадок на фильтре растворяли в ДМСО и очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 80% с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-6-метоксипиридин-3-ил]бороновой кислоты (6,5 мг, 0,021 ммоль, выход 17,87%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 2,82 (с, 3 H), 4,03 (с, 3 H), 8,12 (ушир. с, 1 H), 8,29 (дд, J=8,47, 1,65 Гц, 1 H), 8,36-8,40 (м, 1 H), 8,46 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 8,49 (ушир. с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,44 мин, МС (ИЭР) m/z=311,15 $[M+H]^+$.

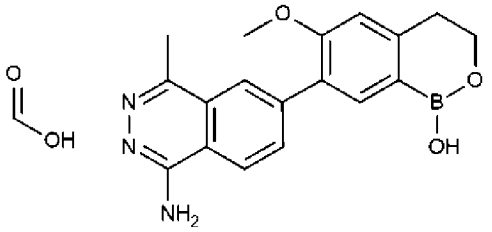
ПРИМЕР 31: [3-(4-амино-5-фторциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (31)



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (90,0 мг, 0,130 ммоль) в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом

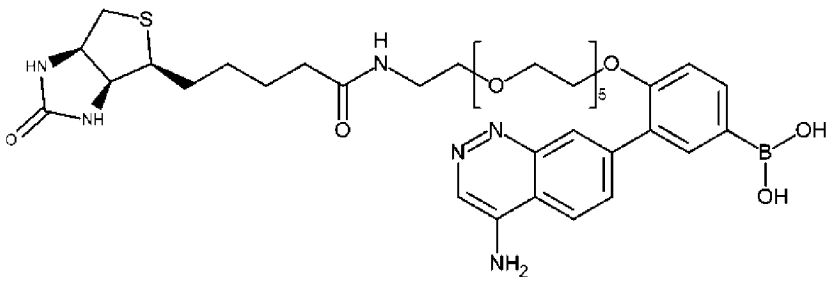
CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-амино-5-фторциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (17 мг, 0,054 ммоль, выход 41,13%) в виде белого твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~45%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 7,17 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,52 (д, J=13,74 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,26, 1,72 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 2H), 8,03 (с, 2H), 8,14 (с, 0,45H, HCOOH), 8,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,44 мин, МС (ИЭР) m/z=314,09 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 32: соль 6-(1-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (32)



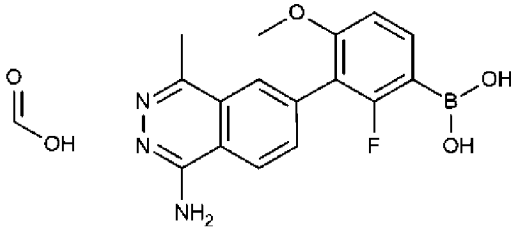
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к суспензии N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (11,0 мг, 0,020 ммоль) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30% с получением соли 6-(1-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (4 мг, 0,010 ммоль, выход 63,88%) в виде белого твердого вещества. ЯМР и ЖХ-МС анализы показывали присутствие ~15% 2-[4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-3-метоксифенил]этан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3H), 2,94 (т, J=5,88 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,11 (т, J=5,88 Гц, 2H), 6,84 (с, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,46, 1,70 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,70 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H от HCOOH), 8,25 (д, J=8,46 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=336,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 33: [4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-(4-аминоциннолин-7-ил)фенил]бороновая кислота (33)



5-[(3aS,4S,6aR)-2-Оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{17-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ил}пентанамид (60,0 мг, 0,070 ммоль) суспендировали в CH_3CN (1 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (960,75 мкл, 1,92 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, затем выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-1,3,3a,4,6,6a-гексагидротиено[3,4-d]имидазол-4-ил]пентаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-(4-аминоциннолин-7-ил)фенил]бороновой кислоты (12,7 мг, 0,016 ммоль, выход 23,42%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,21-1,36 (м, 2H), 1,40-1,57 (м, 4H), 1,56-1,71 (м, 1H), 2,07 (т, J=7,39 Гц, 2H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,78-2,85 (м, 1H), 3,06-3,13 (м, 1H), 3,18 (к, J=5,71 Гц, 2H), 3,37 (т, J=5,89 Гц, 2H), 3,40-3,49 (м, 13H), 3,50-3,55 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 2H), 4,17 (дд, J=7,83, 4,45 Гц, 1H), 4,20-4,25 (м, 2H), 4,33-4,38 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,84 (т, J=5,61 Гц, 1H), 7,93-7,98 (м, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,43-8,49 (м, 2H), 9,68 (с, 1H), 9,82 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=771,8 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 34: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (34)

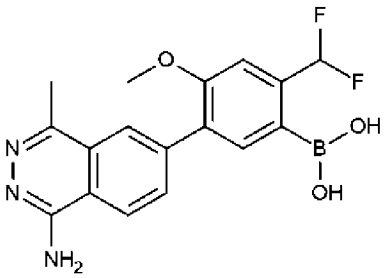


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (5,59 мг, 0,020 ммоль), 6-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (233,0 мг, 0,500 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (18,99 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (146,61 мг, 1,49 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (379,35 мг, 1,49 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12,66 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением 140 мг смеси [3-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты {ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,68 мин, МС (ИЭР) m/z=478,4 $[M+H]^+$} и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-фтор-6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина {ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=560,4 $[M+H]^+$}, которую использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: материал, полученный на стадии 1, растворяли в DCM (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат выпаривали и полученное твердое вещество растирали с Et_2O. Остаток твердого вещества очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (29 мг, 0,078 ммоль, выход 15,6% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,67 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 7,00 (д, J=8,49 Гц, 1H), 7,63-7,83 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,10 (с, 0,5H от HCOOH), 8,18 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,48 Гц, 1H), 9,11 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=328,3 $[M+H]^+$.

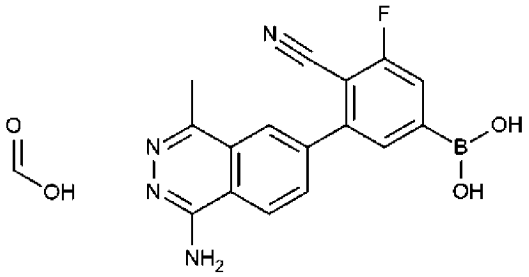
ПРИМЕР 35: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(дифторметил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (35)



Палладия (II) диацетат (1,347 мг, 0,006 ммоль), 6-[5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксифенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (60 мг, 0,120 ммоль), ацетат калия (35,33 мг, 0,360 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (5,721 мг, 0,012 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (91,43 мг, 0,360 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,880 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут при помощи N_2, а затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток солюбилизировали в DCM (0,500 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с градиентом от 1% до 40% CH_3CN в воде. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(дифторметил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (2,5 мг, 0,007 ммоль, выход 5,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,74 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,53 (т, J=56,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,21-8,39 (м, 2H), 8,49 (с, 2H), 8,68 (д, J=8,52 Гц, 1H), 9,06 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,58

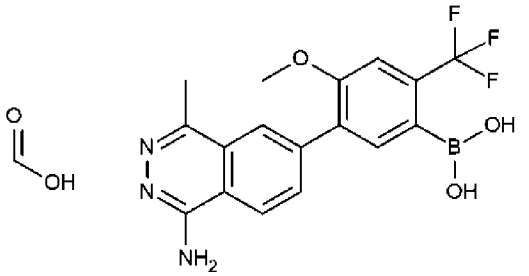
мин, МС (ИЭР) m/z=360,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 36: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-циано-5-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (36)



Раствор [4-циано-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фторфенил]бороновой кислоты (45,0 мг, 0,100 ммоль) в DCM (0,500 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 11 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-циано-5-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (16 мг, 0,043 ммоль, выход 45,61%) в виде белого твердого вещества.Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,76 (с, 3H), 7,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,13 (с, 1H, HCOOH), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,31 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=369,13 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 37: соль [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (37)



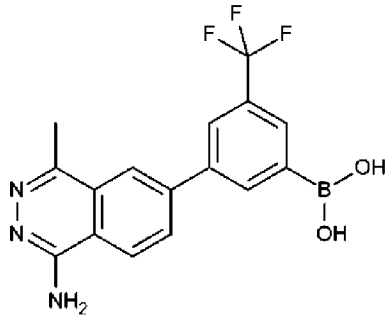
Стадия 1: Палладия (II) диацетат (5,14 мг, 0,020 ммоль), 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (237,0 мг, 0,460 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (17,45 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (134,72 мг, 1,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (348,6 мг, 1,37 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной

хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением 15 мг смеси [5-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Смесь, полученную на стадии 1, растворяли в DCM (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и летучие вещества выпаривали с получением неочищенной соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты.

Стадия 3: Неочищенный материал, полученный на стадии 2, суспендировали в 2 М растворе хлористоводородной кислоты (1,0 мл, 2 ммоль) и Et_2O (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой промывали Et_2O (3×20 мл) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением соли [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (3,5 мг, 0,008 ммоль, выход 1,74% за три стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 2,74 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,11 (с, 1H от HCOOH), 8,25-8,36 (м, 2H), 8,69 (д, J=9,08 Гц, 1H), 9,16 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=378,1 $[M+H]^+$.

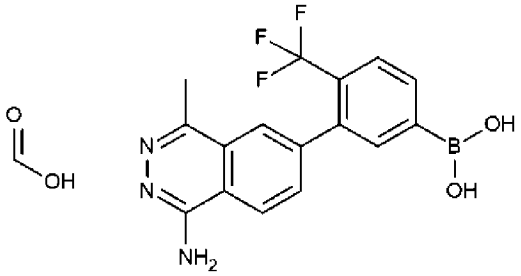
ПРИМЕР 38: 3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-(трифторметил)фенил]бороновая кислота (38)



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (90,0 мг, 0,180 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и осадок фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат выпаривали и полученное твердое вещество растирали с Et_2O. Остаток твердого вещества очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от1% до 50% с получением [3-(1-амино-4-

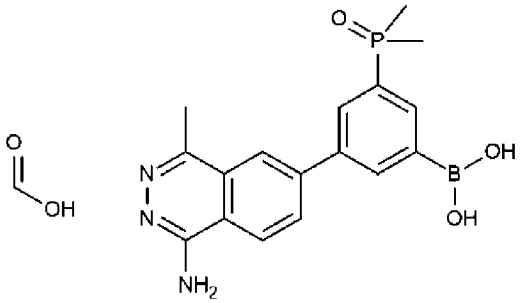
метилфталазин-6-ил)-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (20,5 мг, 0,059 ммоль, выход 32,63%) в виде белого твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,81 (с, 3H), 8,09 (с, 0,2H от HCOOH), 8,21 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,44 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=8,50, 1,81 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,78 (д, J=8,51 Гц, 1H), 9,17 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,60 мин, МС (ИЭР) m/z=348,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 39: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (39)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (93,0 мг, 0,190 ммоль) в DCM (0,500 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (50 мг, 0,127 ммоль, выход 68,01%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (с, 3H), 7,01 (ушир. с, 2H), 7,80-7,92 (м, 4H), 8,04 (д, J=7,85 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H, HCOOH), 8,33 (д, J=8,42 Гц, 1H), 8,51 (ушир. с, 2H).ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,59 мин, МС (ИЭР) m/z=394,4 $[M+H]^+$.

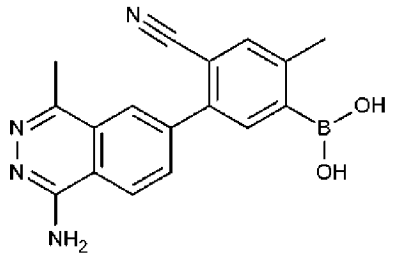
ПРИМЕР 40: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (40)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты (94,0 мг, 0,190 ммоль) в DCM (0,500 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (37 мг, 0,092 ммоль, выход 49,58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 1,81 (с, 3H), 1,84 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 8,11 (с, 1H, HCOOH), 8,27-8,35 (м, 2H), 8,43-8,55 (м, 3H), 8,78 (д, J=8,60 Гц, 1H), 9,18 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,38 мин, МС (ИЭР) m/z=402,4 $[M+H]^+$.

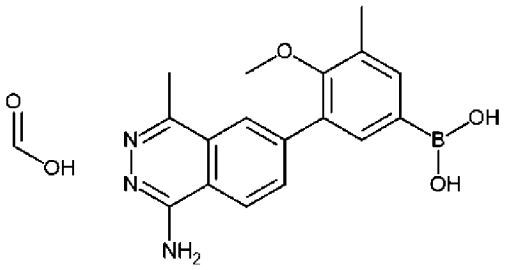
ПРИМЕР 41: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-циано-2-метилфенил]бороновая кислота (41)



Стадия 1: Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору 2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (123,42 мг, 0,220 ммоль) в DCM (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в MeOH (15 мл). Раствор фильтровали через тонкий слой целита и летучие вещества выпаривали. Остаток твердого вещества растирали с Et_2O (3×5 мл) и сушили в вакууме.

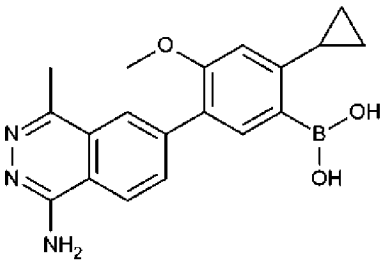
Стадия 2: Материал, полученный на стадии, 1 суспендировали в Et_2O (2 мл) и 2 М растворе хлористоводородной кислоты (2,0 мл, 0,300 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали Et_2O (3×10 мл). Водный слой выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Фракции, содержащие требуемое соединение выпаривали с получением белого твердого вещества, которое растирали с MeOH (3×0,5 мл) и сушили в вакууме с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-циано-2-метилфенил]бороновой кислоты (4,5 мг, 0,014 ммоль, выход 6,4% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,52 (с, 3H пик, частично перекрытый сигналом ДМСО-d_6), 2,69-2,84 (м, 3H), 7,73-7,81 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,31-8,38 (м, 1H), 8,41 (ушир, с, 1H), 8,78 (д, J=8,51 Гц, 1H), 9,21 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у.: 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=319,5 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 42: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-5-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (42)



Соль 6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (94,0 мг, 0,230 ммоль) суспендировали в Et_2O (5 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (3,0 мл, 6 ммоль). Для улучшения растворимости добавляли DCM (50 мкл). Смесь энергично перемешивали в течение 2 часов, затем выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-5-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (50,42 мг, 0,137 ммоль, выход 58,89%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,33 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 7,78 (дд, J=16,2, 1,7 Гц, 2H), 8,12 (с, 0,58H от HCOOH), 8,30 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 9,14 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=324,3 $[M+H]^+$.

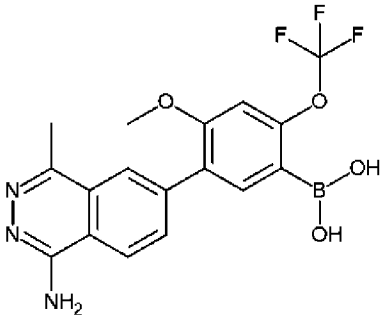
ПРИМЕР 43: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-циклопропил-4-метоксифенил]бороновая кислота (43)



Палладия (II) диацетат (3,21 мг, 0,010 ммоль), 6-(5-хлор-4-циклопропил-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (140,0 мг, 0,290 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (13,62 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (84,12 мг, 0,860 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (217,67 мг, 0,860 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,857 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут при помощи N_2 и перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток солюбилизировали в DCM (0,500 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием

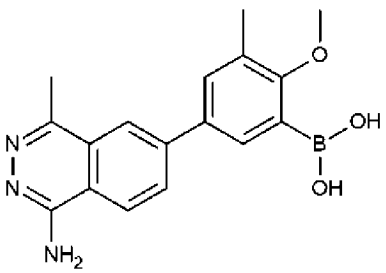
градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-циклопропил-4-метоксифенил]бороновой кислоты (1,6 мг, 0,005 ммоль, выход 9,869%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 0,71-0,80 (м, 2H), 0,90-0,99 (м, 2H), 1,70 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,50 (с, 1H), 6,70 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,48, 1,70 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,52 Гц, 1H), 8,28 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,58 мин, МС (ИЭР) m/z=350,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 44: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]бороновая кислота (44)



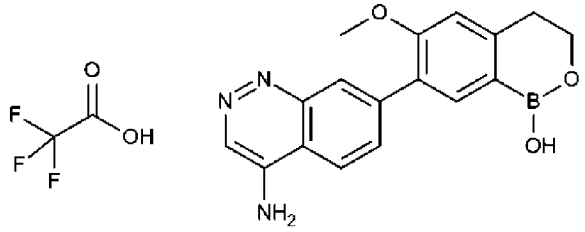
Соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (180,0 мг, 0,180 ммоль) суспендировали в Et_2O (10,64 мл) и добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (2,35 мл, 4,7 ммоль). Для улучшения растворимости добавляли DCM (0,05 мл) и вязкая смесь становилась более гомогенной. Смесь энергично перемешивали в течение 5 часов, затем выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 80%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (2,13 мг, 0,005 ммоль, выход 2,98%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,74 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,28 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,14 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,60 мин, МС (ИЭР) m/z=394,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 45: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метокси-3-метилфенил]бороновая кислота (45)



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-метокси-3-метилфенил]бороновой кислоты (41,0 мг, 0,090 ммоль) в DCM (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в MeOH. Раствор фильтровали через тонкий слой целита и фильтрат выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Полученный частично очищенный продукт подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OJ-H (25×2,0 см), 5 мк. Подвижная фаза: н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем. Скорость потока: 17 мл/мин) с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метокси-3-метилфенил]бороновой кислоты (4,5 мг, 0,014 ммоль, выход 16,08%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 2,37 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,71 (д, J=2,45 Гц, 1H), 8,30-8,37 (м, 2H), 8,52-8,58 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=324,23 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 46: соль 7-(1-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (46)

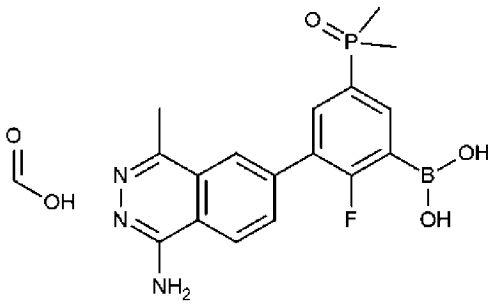


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,36 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (169,0 мг, 0,300 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,43 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (88,21 мг, 0,900 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (228,25 мг, 0,900 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин при помощи Ar, затем перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный продукт, полученный на стадии 1, суспендировали в DCM (4 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 15%. Полученный частично очищенный продукт подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OD-H (25×2,0 см), 5 мкм. Подвижная фаза: н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем. Скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (+ 5% TFA) (5 мл) и добавляли воду (5 мл).

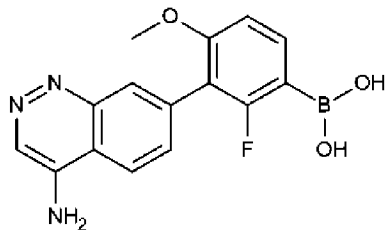
Смесь выпаривали с получением соли 7-(1-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (5,7 мг, 0,013 ммоль, выход 4,3% за две стадии) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4+2 капли TFA) δ 3,01 (т, J=5,99 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,25 (т, J=5,99 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,86, 1,61 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,61, 0,65 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=322,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 47: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-диметилфосфорил-2-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (47)



6-(3-Хлор-5-диметилфосфорил-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (75,0 мг, 0,150 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (111,18 мг, 0,440 ммоль) и ацетат калия (42,97 мг, 0,440 ммоль) солюбилизировали в 1,4-диоксане (1,558 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 10 минут при помощи N_2, затем добавляли палладия (II) диацетат (1,64 мг, 0,010 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,96 мг, 0,010 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-диметилфосфорил-2-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (8,5 мг, 0,020 ммоль, выход 13,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,74 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 8,08 (м, 2H), 8,13 (с, 1H, HCOOH), 8,30-8,43 (м, 2H), 8,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,23 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,36 мин, МС (ИЭР) m/z=374,2 $[M+H]^+$.

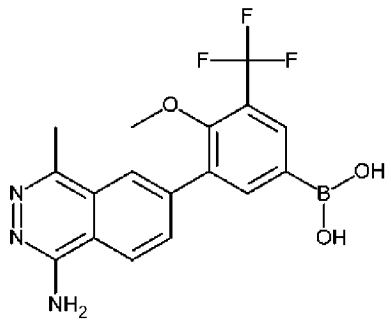
ПРИМЕР 48: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновая кислота (48)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,48 мг, 0,020 ммоль), 7-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (181,0 мг, 0,400 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,21 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (117,41 мг, 1,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (303,79 мг, 1,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 50°C в течение 9 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоты (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали 4 об. кол. MeOH, 2 об. кол. MeOH/H_2O (8:2) и 1 об. кол. MeOH. Продукт элюировали из картриджа SCX 3 об. кол. 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 15% с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (46 мг, 0,147 ммоль, выход 56,75% за две стадии) в виде бледно-желтого твердого вещества. Анализ ЯМР показывал частичное солеобразование указанного в заголовке соединения (~51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 3,79 (с, 3H), 7,03 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,78 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,10 (с, 0,5H от HCOOH) 8,45-8,51 (м, 2H), 9,74 (с, 1H), 9,87 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=314,7 $[M+H]^+$.

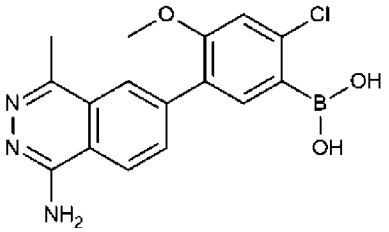
ПРИМЕР 49: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-5-(трифторметил)фенил]бороновая кислота (49)



Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-метокси-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (135,0 мг, 0,260 ммоль) в DCM (3

мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-метокси-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (40 мг, 0,106 ммоль, выход 41,43%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 2,82 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 7,98 (ушир. с, 2H), 8,30-8,36 (м, 1H), 8,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=378,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 50: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-хлор-4-метоксифенил]бороновая кислота (50)

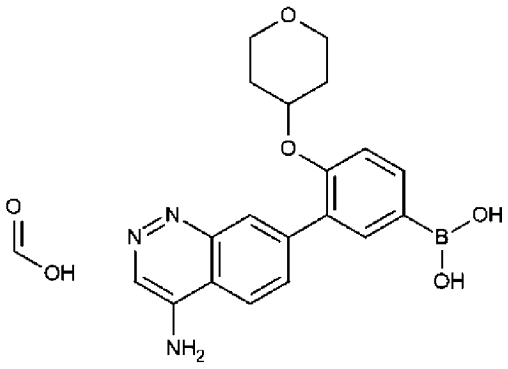


Стадия 1: 6-(5-Бром-4-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (139,0 мг, 0,260 ммоль), ацетат калия (77,39 мг, 0,790 ммоль), [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (9,64 мг, 0,010 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (200,24 мг, 0,790 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,475 мл). Смесь дегазировали Ar в течение10 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 40 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через тонкий слой целита. Летучие вещества выпаривали с получением темного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 объединяли с подобным неочищенным материалом, полученным той же процедурой, описанной на стадии 1, но начинали с 41 мг 6-(5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина. Объединенный неочищенный материал растворяли в смеси DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоты (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали 4 об. кол. MeOH, 2 об. кол. MeOH/H_2O (8:2) и 1 об. кол. MeOH. Продукт элюировали из картриджа SCX 3 об. кол. 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25% с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-хлор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (38 мг, 0,111 ммоль, выход 32% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 2,71 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 7,17 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,20-8,26 (м, 2H), 8,66 (д,

J=8,44 Гц, 1H), 9,10 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=344,2 $[M+H]^+$.

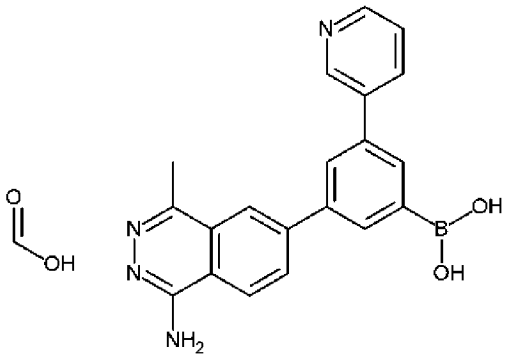
ПРИМЕР 51: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (51)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,08 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-(оксан-4-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (134,0 мг, 0,270 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,48 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (80,88 мг, 0,820 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (209,28 мг, 0,820 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,29 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

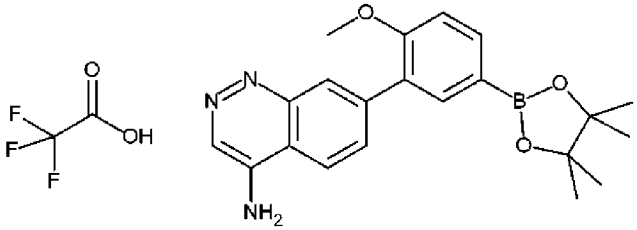
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали 4 об. кол. MeOH, 2 об. кол. MeOH/H_2O (8:2) и 1 об. кол. MeOH. Продукт элюировали из картриджа SCX 3 об. кол. 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 20% с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (38 мг, 0,092 ммоль, выход 34% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +2 капли TFA) δ 1,51-1,66 (м, 2H), 1,92-2,03 (м, 2H), 3,42-3,54 (м, 2H), 3,67-3,77 (м, 2H), 4,71-4,79 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,40, 1,51 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,51 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,87, 1,34 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,20 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H от HCOOH), 8,44-8,52 (м, 2H), 9,67 (с, 1H), 9,80 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=366,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 52: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-пиридин-3-илфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (52)



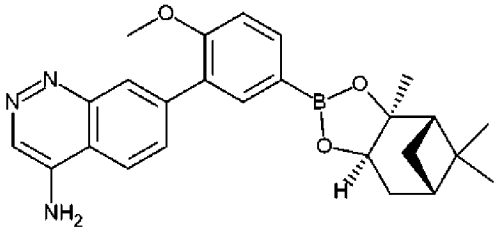
Раствор [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-пиридин-3-илфенил]бороновой кислоты (55,0 мг, 0,110 ммоль) в DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-пиридин-3-илфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (6 мг, 0,015 ммоль, выход 13,73%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 2,87 (с, 3H), 7,55-7,63 (м, 1H), 8,00-8,16 (м, 3H), 8,25 (дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,39-8,54 (м, 5H), 8,58 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,3, 0,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,39 мин, МС (ИЭР) m/z=357,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 53: соль 7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (53)



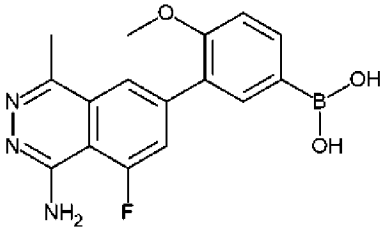
Раствор [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (100,0 мг, 0,240 ммоль) и 2,3-диметилбутан-2,3-диола (31,27 мг, 0,260 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (0,500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем его концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Этот материал растирали с диэтиловым эфиром. Растворитель сливали и полученное твердое вещество разводили дихлорметаном. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением соли 7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (111 мг, 0,226 ммоль, выход 93,91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 3,88 (с, 3H), 7,27 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,65 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,27, 1,67 Гц, 1H), 7,94-7,99 (м, 2H), 8,45 (д, J=8,73 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 9,64 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,73 мин, МС (ИЭР) m/z=378,13 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 54: 7-{2-метокси-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (54)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (100,0 мг, 0,340 ммоль) и (1S,3R,4S,5S)-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (57,69 мг, 0,340 ммоль) в THF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов (через 1 час суспензия становилась прозрачным раствором), затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили с получением 7-{2-метокси-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амина (97 мг, 0,226 ммоль, выход 66,67%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 0,94 (с, 3H), 1,24 (д, J=10,88 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,15 (т, J=5,43 Гц, 1H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,48 (дд, J=13,17, 9,68 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,52 (дд, J=8,79, 1,79 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,79, 1,71 Гц, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 8,14 (д, J=8,76 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=430,18 $[M+H]^+$.

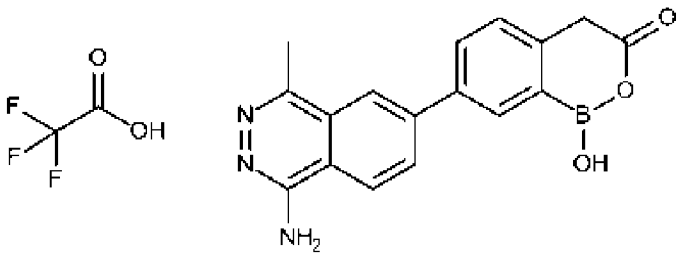
ПРИМЕР 55: 3-(1-амино-8-фтор-4-метилфталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (55)



Палладия (II) диацетат (3,12 мг, 0,010 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амин (144,44 мг, 0,280 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (13,24 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (81,8 мг, 0,830 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (211,65 мг, 0,830 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,653 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток разводили

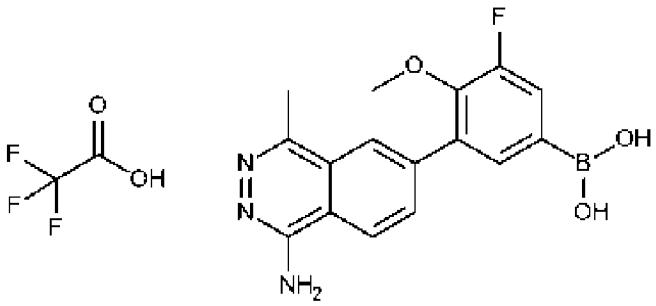
MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (KP-C18-HS 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали, а затем лиофилизировали с получением [3-(1-амино-8-фтор-4-метилфталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (25 мг, 0,076 ммоль, выход 27,1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,59 (с, 2H), 7,18 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=13,51, 1,50 Гц, 1H), 7,83-7,91 (м, 2H), 7,93 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=328,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 56: соль 7-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-1-гидрокси-4H-2,1-бензоксаборинин-3-она и трифторуксусной кислоты (56)



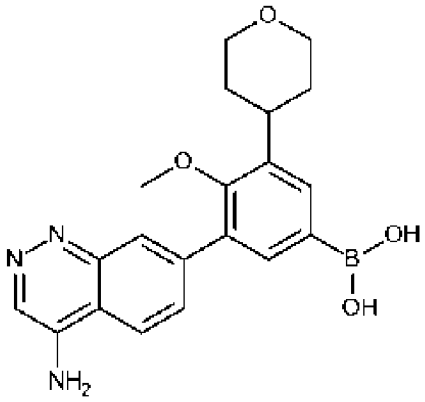
1 М водный раствор LiOH (1,34 мл, 1,34 ммоль) добавляли к раствору этил-2-[4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (150,0 мг, 0,340 ммоль) в метаноле (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили 1 М раствором хлористоводородной кислоты до достижения pH 6-7 и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Фракции, содержащие требуемое соединение выпаривали с получением твердого вещества, которое растирали с MeOH (4×0,5 мл), сушили в вакууме, растворяли в воде (+ 10% TFA) и сушили в вакууме с получением соли 7-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-1-гидрокси-4H-2,1-бензоксаборинин-3-она и трифторуксусной кислоты (15,8 мг, 0,036 ммоль, выход 10,88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA+2 капли D_2O) δ 2,76 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,00 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,00, 2,18 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,18 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,24 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=8,63, 1,64 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=320,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 57: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-5-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты и трифторуксусной кислоты (57)



Смесь [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (9 мг, 0,019 ммоль) в DCM (0,50 мл) и трифторуксусной кислоте (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем летучие вещества удаляли. Добавляли MeOH (1 мл) и смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Летучие вещества удаляли с получением соли [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты и трифторуксусной кислоты (9,0 мг, 0,020 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,76 (с, 3 H), 3,81-3,84 (м, 3 H), 7,72 (дд, J=12,43, 1,43 Гц, 1H), 7,78 (с, 1 H), 8,20 (д, J=8,36 Гц, 1H), 8,25 (с, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,63 (д, J=8,58 Гц, 1H), 14,23 (ушир. с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=328,12 $[M+H]^+$.

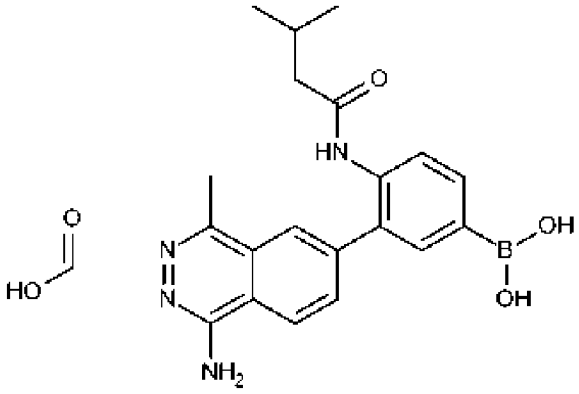
ПРИМЕР 58: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-5-(оксан-4-ил)фенил]бороновая кислота (58)



Палладия (II) диацетат (1,62 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-метокси-3-(оксан-4-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (75,0 мг, 0,140 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,88 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (42,46 мг, 0,430 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (109,87 мг, 0,430 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,531 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной

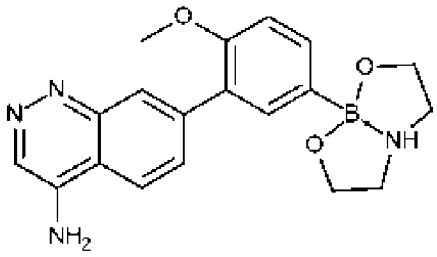
температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70. Соответствующие фракции собирали, а затем лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-5-(оксан-4-ил)фенил]бороновой кислоты (19 мг, 0,050 ммоль, выход 34,74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 1,75-1,84 (м, 2H), 1,83-1,99 (м, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,60-3,69 (м, 2H), 4,07-4,14 (м, 2H), 7,60-7,75 (м, 2H), 8,06 (дд, J=8,86, 1,59 Гц, 1H), 8,08-8,11 (м, 2H), 8,41 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=380,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 59: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(3-метилбутаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (59)



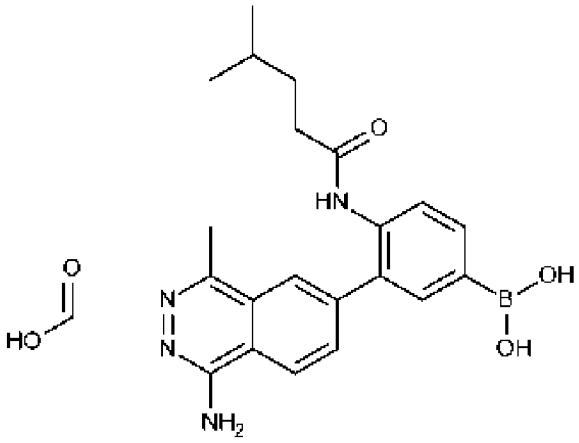
Смесь N-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамида (47,0 мг, 0,080 ммоль) в DCM (0,600 мл) и трифторуксусной кислоте (0,600 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем летучие вещества удаляли. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (2 г), который медленно промывали MeOH/водой (9:1), а затем MeOH, а затем элюировали 2 М аммиаком в MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 18) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 30% с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(3-метилбутаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (10,2 мг, 0,024 ммоль, выход 31,23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 0,75 (д, J=6,60 Гц, 6H), 1,86-1,91 (1 H, м), 2,00 (д, J=7,04 Гц, 2H), 2,73 (с, 3 H), 7,50 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,85-7,90 (м, 2 H), 8,10-8,13 (м, 1 H), 8,10-8,16 (м, 2 H), 8,19 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,52 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=379,18 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 60: 7-[5-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-2-метоксифенил]циннолин-4-амин (60)



2-(2-Гидроксиэтиламино)этанол (16,24 мкл, 0,170 ммоль) добавляли к суспензии [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,170 ммоль) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение трех часов, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с ацетонитрилом и полученное твердое вещество фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили с получением 7-[5-(1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-2-метоксифенил]циннолин-4-амина (37 мг, 0,102 ммоль, выход 59,96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 3,15-3,20 (м, 4H), 3,80-3,86 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 7,21 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,85, 1,66 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,59 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H).

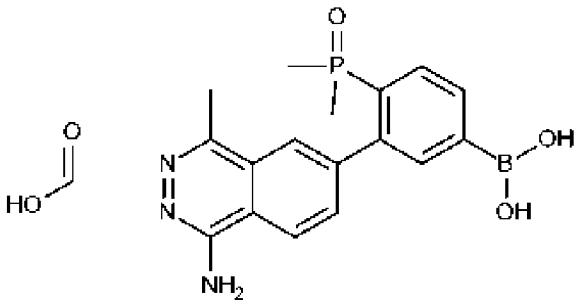
ПРИМЕР 61: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4-метилпентаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (61)



Смесь N-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамида (42,0 мг, 0,070 ммоль) в DCM (0,80 мл) и трифторуксусной кислоте (0,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем летучие вещества удаляли. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (2 г), который промывали MeOH/водой (9:1), а затем MeOH, а затем элюировали 2 М аммиаком в MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfär C18) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30% с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4-метилпентаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (10 мг, 0,023 ммоль, выход 33,93%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,71-0,76 (м, 6H), 1,28 (ушир. с, 3 H),

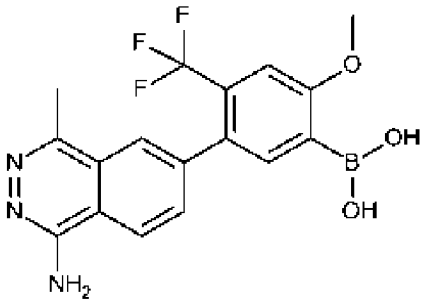
2,09-2,14 (м, 2H), 2,69 (с, 3 H), 6,77 (ушир. с, 2H), 7,50 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,79-7,83 (м, 2 H), 7,86 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,22 (ушир. с, 3 H), 8,28 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,36 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=393,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 62: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (62)



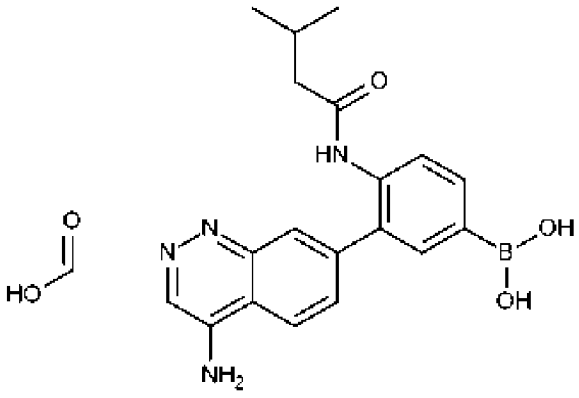
Палладия (II) диацетат (4,28 мг, 0,020 ммоль), 6-(5-хлор-2-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (210,0 мг, 0,380 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,53 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (112,2 мг, 1,14 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (290,33 мг, 1,14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 минут. Затем смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем смесь выпаривали в вакууме и остаток растворяли в $MeOH/H_2O$ (9:1), загружали в картридж SCX и оставляли поглощаться в картридже SCX на 20 мин. Картридж затем промывали $MeOH/H_2O$ (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP10) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (33,82 мг, 0,084 ммоль, выход 22,12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капля TFA) δ 1,52 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 7,84 (д, J=3,94 Гц, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,12 (с, HCOOH, 1H), 8,21 (дд, J=8,40, 1,69 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,65 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,44 Гц, 1H), 9,17 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,33 мин, МС (ИЭР) m/z=356,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 63: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]бороновая кислота (63)



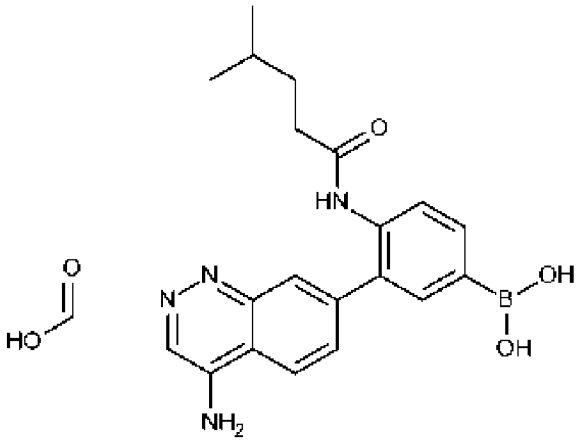
Палладия (II) диацетат (3,68 мг, 0,020 ммоль), 6-[5-хлор-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (170,0 мг, 0,330 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,65 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (96,64 мг, 0,980 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (250,05 мг, 0,980 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,469 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали, а затем лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (52 мг, 0,138 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,70 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,00-8,11 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,47 Гц, 1H), 9,19 (с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,59 мин, МС (ИЭР) m/z=378,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 64: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(3-метилбутанамидо)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (64)



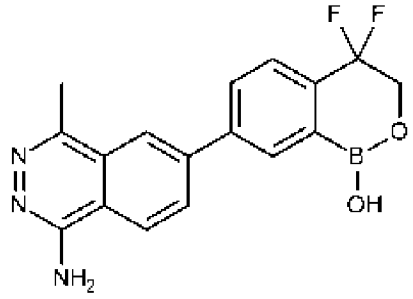
Смесь N-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамида (54,0 мг, 0,090 ммоль) в DCM (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем летучие вещества удаляли. Остаток растворяли в MeOH/воде (9:1) и загружали в картридж SCX (2 г), который промывали MeOH/водой (9:1), а затем элюировали 2 М аммиаком в MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfär C18, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20% с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(3-метилбутаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (22,1 мг, 0,054 ммоль, выход 59,51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 0,74-0,82 (м, 6 H), 1,85-1,96 (1 H, м), 2,03 (д, J=7,04 Гц, 2H), 7,49 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,78-7,84 (м, 2 H), 7,85-7,91 (м, 2 H), 8,46-8,52 (м, 2 H), 9,55 (1H, с), 9,76 (ушир. с, 1H), 9,88 (ушир. с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=365,16 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 65: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4-метилпентанамидо)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (65)



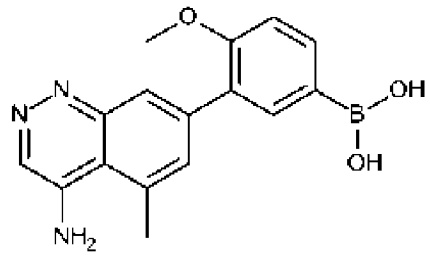
Смесь N-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамида (61,0 мг, 0,100 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в DCM (1,5 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем летучие вещества удаляли. Остаток растворяли в MeOH/воде (9:1) и загружали в картридж SCX (2 г), который промывали MeOH/водой (9:1) и элюировали 2 М аммиаком в MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfär C18, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20% с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4-метилпентаноиламино)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (14,3 мг, 0,034 ммоль, выход 33,74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 0,76 (д, J=6,16 Гц, 6H), 1,25 -1,32 (м, 3 H), 2,13 (т, J=7,15 Гц, 2H), 7,47 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,77-7,82 (м, 2 H), 7,85-7,90 (м, 2H), 8,46-8,53 (м, 2H), 9,58 (с, 1 H), 9,75 (ушир. с, 1H), 9,89 (ушир. с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=379,18 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 66: 6-(4,4-дифтор-1-гидрокси-3H-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амин (66)



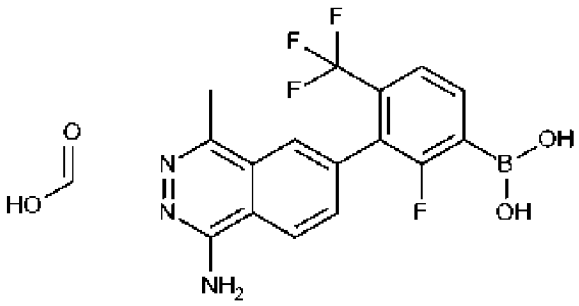
Смесь 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифторэтил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (66,0 мг, 0,110 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (54,58 мг, 0,210 ммоль), фторида цезия (32,65 мг, 0,210 ммоль), триметил(2,2,2-трифторэтокси)силана (38,86 мг, 0,230 ммоль) и дихлорбис(триметилфосфин)никеля (0,61 мг, 0,002 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин при помощи N_2. Смесь нагревали до 100°C под микроволновым облучением в течение 3 часов в микроволновом реакторе. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток растворяли в DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие частично очищенный продукт, собирали и выпаривали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 60/40% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-(4,4-дифтор-1-гидрокси-3H-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина (2 мг, 0,006 ммоль, выход 3,5%) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,78 (с, 3H), 4,45 (т, J=12,37 Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 7,85 (д, J=8,03 Гц, 1H), 8,18-8,23 (м, 3H), 8,31 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=342,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 67: [3-(4-амино-5-метилциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (67)



Смесь 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амина (205,0 мг, 0,460 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (347,11 мг, 1,37 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (17,38 мг, 0,040 ммоль), ацетата калия (134,15 мг, 1,37 ммоль) и палладия (II) диацетата (5,11 мг, 0,020 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 15 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток растворяли в DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/H_20 (9:1), загружали в картридж SCX и оставляли поглощаться в картридже SCX в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-амино-5-метилциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (41 мг, 0,133 ммоль, выход 34,2%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,93 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,19 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,65 Гц, 1H), 7,87-7,95 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,75 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=310,1 $[M+H]^+$.

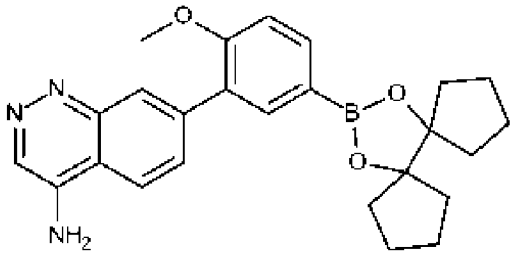
ПРИМЕР 68: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (68)



Палладия (II) диацетат (2,66 мг, 0,010 ммоль), 6-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (171,43 мг, 0,240 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,31 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (69,84 мг, 0,710 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (180,71 мг, 0,710 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,449 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь

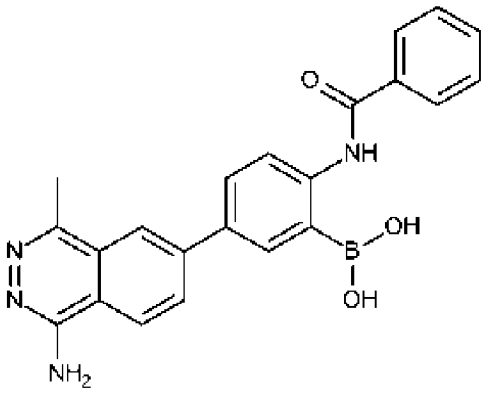
перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfär C18, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали, а затем лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (7 мг, 0,017 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,65 (с, 3H), 6,86 (с, 2H), 7,71 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,74-7,89 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, HCOOH), 8,32 (д, J=8,44 Гц, 1H), 8,63 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=366,05 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 69: 7-[5-(11,13-диокса-12-борадиспиро[4.0.4^6.3^5]тридекан-12-ил)-2-метоксифенил]циннолин-4-амин (69)



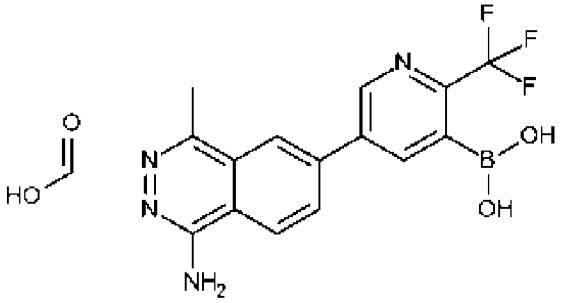
1-(1-Гидроксициклопентил)циклопентан-1-ол (11,54 мг, 0,070 ммоль) добавляли к суспензии [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (20,0 мг, 0,070 ммоль) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 7-[5-(11,13-диокса-12-борадиспиро[4.0.4^6.3^5]тридекан-12-ил)-2-метоксифенил]циннолин-4-амина (17 мг, 0,040 ммоль, выход 58,43%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,67-1,84 (м, 16H), 3,84 (с, 3H), 7,16-7,25 (м, 3H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,25, 1,68 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H).

ПРИМЕР 70: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-бензамидофенил]бороновая кислота (70)



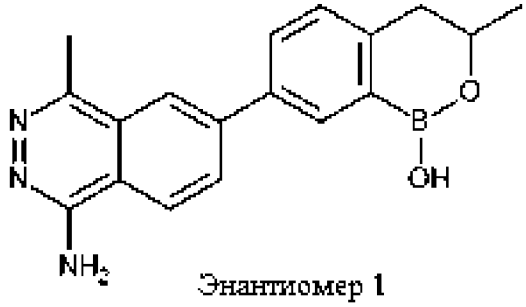
Смесь N-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бензамида (640,0 мг, 1,15 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (643,43 мг, 2,53 ммоль), фторида цезия (349,89 мг, 2,3 ммоль), триметил(2,2,2-трифторэтокси)силана (416,53 мг, 2,42 ммоль) и дихлорбис(триметилфосфин)никеля (6,49 мг, 0,020 ммоль) растворяли в THF (11 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин при помощи N_2. Смесь нагревали под микроволновым облучением при 100°C в течение 4,5 часов в микроволновом реакторе. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, промывали MeOH и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие частично чистый N-[4-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-метилфталазин-6-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бензамид, собирали и выпаривали. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-бензамидофенил]бороновой кислоты (18 мг, 0,045 ммоль, выход 30,34%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 2,87 (с, 3H), 7,57 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,78-7,85 (м, 1H), 7,92 (дд, J=8,40, 2,27 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,22-8,27 (м, 2H), 8,39 (дд, J=8,56, 1,81 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=399,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 71: соль [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (71)

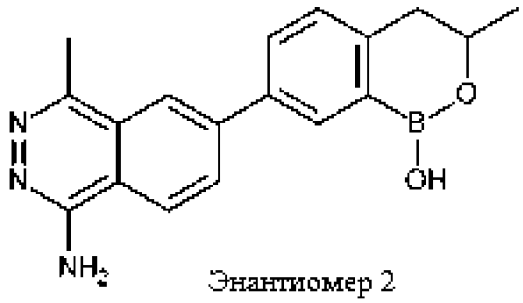


Трифторуксусную кислоту (3,5 мл) добавляли к раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фталазин-1-амина (214,0 мг, 0,370 ммоль) в DCM (3,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (2 г), затем промывали MeOH/водой (9:1), а затем элюировали 1 М аммиаком в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30% с получением соли [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (9,7 мг, 0,025 ммоль, выход 6,675%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 2,83 (с, 3H), 8,13 (с, 1H, HCOOH), 8,50-8,71 (м, 3H), 8,80 (д, J=9,30 Гц, 1H), 9,22 (с, 2H), 9,28 (д, J=2,32 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,42 мин, МС (ИЭР) m/z=349,10 $[M+H]^+$.

ПРИМЕРЫ 72 и 73: 6-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амин, энантиомер 1 (72) и энантиомер 2 (73)



Энантиомер 1



Энантиомер 2

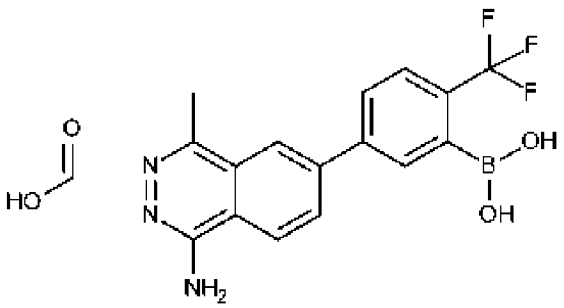
Смесь 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (168,0 мг, 0,280 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (216,1 мг, 0,850 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (10,82 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (83,52 мг, 0,850 ммоль) и палладия (II) диацетата (3,18 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,47 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток растворяли в DCM (2 мл) и

трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 60%. Соответствующие фракции и выпаривали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 88/12% объем/объем). Фракции, содержащие два отдельных энантиомера, собирали отдельно и лиофилизировали с получением энантиомера 1, 6-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина (1,46 мг, 0,005 ммоль, выход 1,613%), в виде белого твердого вещества и энантиомера 2, 6-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)-4-метилфталазин-1-амина, (1,4 мг, 0,004 ммоль, выход 1,546%) в виде белого твердого вещества.

Характеристика энантиомера 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 1,43 (д, J=6,27 Гц, 3H), 2,78-2,88 (м, 4H), 2,97 (дд, J=16,03, 3,42 Гц, 1H), 4,37-4,47 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,89 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=7,83, 2,17 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,13 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,54, 1,80 Гц, 1H), 8,23-8,30 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=320,1 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 88/12% объем/объем скорость потока 1,0 мл/мин DAD 220 нм петля 20 мкм энантиомер 1 >99% область/область методом УФ (8,5 мин) следы энантиомера 2.

Характеристика энантиомера 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 1,43 (д, J=6,27 Гц, 3H), 2,78-2,88 (м, 4H), 2,97 (дд, J=16,03, 3,42 Гц, 1H), 4,37-4,47 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,89 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=7,83, 2,17 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,13 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,54, 1,80 Гц, 1H), 8,23-8,30 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=320,1 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 88/12% объем/объем скорость потока 1,0 мл/мин DAD 220 нм петля 20 мкл энантиомер 1 3,8% область/область методом УФ (8,7 мин) энантиомер 2 96,2% область/область методом УФ (10,0 мин).

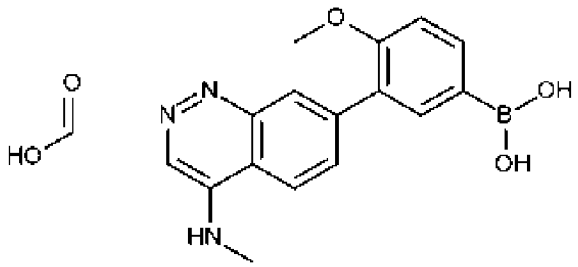
ПРИМЕР 74: соль [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (74)



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-амина (250,0 мг, 0,430 ммоль) в DCM (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,700 мл) перемешивали всю ночь при

комнатной температуре, затем летучие вещества удаляли. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (2 г), который промывали MeOH/водой (9:1), а затем элюировали 2 М аммиаком в MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 40% с получением соли [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (19,6 мг, 0,050 ммоль, выход 11,56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 2,83 (с, 3 H), 7,86 (д, J=8,36 Гц, 1H), 8,08-8,18 (м, 3 H), 8,50 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,54 (дд, J=8,69, 1,65 Гц, 1H), 8,78 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,21 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=348,08 $[M+H]^+$.

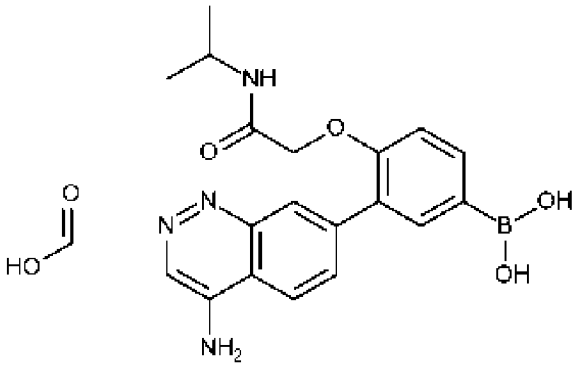
ПРИМЕР 75: соль [4-метокси-3-[4-(метиламино)циннолин-7-ил]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (75)



Смесь 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амина (200,0 мг, 0,440 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (338,64 мг, 1,33 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (16,95 мг, 0,040 ммоль), ацетата калия (130,87 мг, 1,33 ммоль) и палладия (II) диацетата (4,99 мг, 0,020 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 15 мин при помощи N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX и оставляли поглощаться в картридже SCX в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [4-метокси-3-[4-(метиламино)циннолин-7-ил]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (42 мг, 0,118 ммоль, выход 26,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,30 (д, J=4,96 Гц, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,21 (д, J=8,74 Гц, 1H), 7,89-7,96 (м, 2H), 8,00 (дд, J=8,83, 1,65 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,62 Гц, 1H), 8,13 (с, 1 H от HCOOH), 8,47 (д, J=8,96 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,14 (д, J=5,39 Гц,

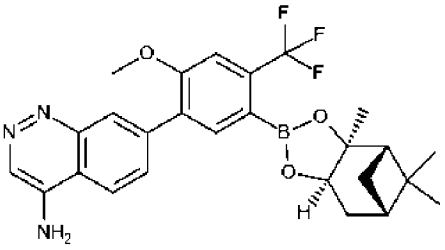
1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,45 мин, МС (ИЭР) m/z=310,05 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 76: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-оксо-2-(пропан-2-иламино)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (76)



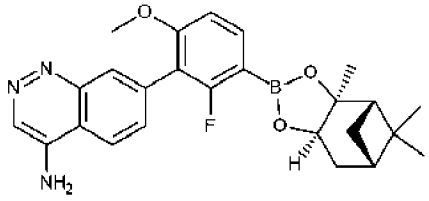
Палладия (II) диацетат (3,46 мг, 0,020 ммоль), 2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]-N-пропан-2-илацетамид (160,68 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,7 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (90,8 мг, 0,930 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (234,94 мг, 0,930 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,084 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали, а затем лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-оксо-2-(пропан-2-иламино)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (35 мг, 0,082 ммоль, выход 26,45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00 (д, J=6,60 Гц, 6H), 3,78-3,96 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 7,05 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,44 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,29, 1,71 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,75, 1,82 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,07 (с, 2H), 8,17 (с, от HCOOH, 1H), 8,19-8,28 (м, 2H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=381,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 77: 7-[2-метокси-4-(трифторметил)-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (77)



Бис[(-)-пинандиолято]дибор (1,31 г, 3,67 ммоль), 7-[5-бром-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (0,67 г, 1,22 ммоль) и ацетат калия (0,36 г, 3,67 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (12,22 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли палладия (II) диацетат (13,72 мг, 0,060 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (46,6 мг, 0,100 ммоль) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 еще в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали DCM и фильтрат концентрировали в вакууме. Красный твердый остаток растворяли в DCM (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл) и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем его выпаривали в вакууме. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением 7-[2-метокси-4-(трифторметил)-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амина (33 мг, 0,066 ммоль, выход 5,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (с, 3H), 1,19 (д, J=10,75 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,81-1,89 (м, 1H), 1,89-1,95 (м, 1H), 2,08 (т, J=5,50 Гц, 1H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,35-2,47 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 4,57 (дд, J=8,81, 2,02 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,74, 1,79 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=396,33 $[M+H]^+$.

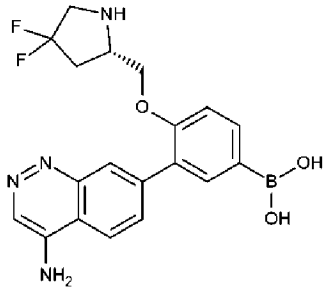
ПРИМЕР 78: 7-{2-фтор-6-метокси-3-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (78)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (82,0 мг, 0,260 ммоль) и (1S,3R,4S,5S)-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (43,7 мг, 0,260 ммоль) в THF (3,214 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 60°C в течение 30 мин и затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с Et_2O, фильтровали и промывали Et_2O. Полученный желтый порошок очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, 2 x SNAP10 последовательно) с элюированием градиентом EtOH в EtOAc от 0% до 20%. Соответствующие фракции концентрировали и остаток суспендировали в воде и выпаривали с применением испарителя V10 с получением 7-{2-фтор-6-метокси-3-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амина (49,6 мг, 0,111

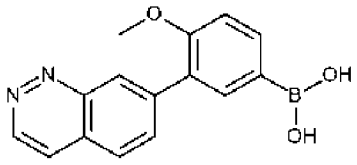
ммоль, выход 43,2%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88 (с, 3 Н), 1,10 (д, J=10,78 Гц, 1Н), 1,29 (с, 3 Н), 1,44 (с, 3 Н), 1,78-1,95 (м, 2 Н), 2,07-2,12 (м, 1 Н), 2,21-2,28 (м, 1 Н), 2,35-2,45 (м, 1Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,53 (д, J=6,82 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=8,58 Гц, 1Н), 7,21 (с, 2 Н), 7,53 (д, J=8,58 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=8,25, 7,15 Гц, 1Н), 7,97 (с, 1 Н), 8,22 (д, J=8,80 Гц, 1Н), 8,64 (с, 1 Н). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=448,24 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 79: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метокси]фенил]бороновая кислота (79)



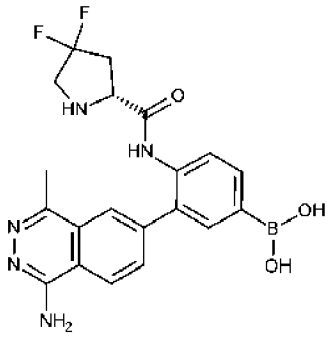
Палладия (II) диацетат (3,5 мг, 0,020 ммоль), трет-бутил(2S)-2-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат (200,0 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,87 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (91,85 мг, 0,940 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (237,66 мг, 0,940 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,839 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 минут. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% гидроксида аммония) в воде (+0,1% гидроксида аммония) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метокси]фенил]бороновой кислоты (30 мг, 0,075 ммоль, выход 13,73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,96-2,15 (м, 1Н), 2,23-2,36 (м, 1Н), 2,89 (ушир. с, 1Н), 3,00-3,20 (м, 2Н), 3,53-3,63 (м, 1Н), 3,97-4,13 (м, 2Н), 7,12-7,19 (м, 3Н), 7,79-7,87 (м, 2Н), 7,97 (д, J=1,75 Гц, 1Н), 8,00 (с, 2Н), 8,16 (д, J=1,70 Гц, 1Н), 8,19 (д, J=8,80 Гц, 1Н), 8,61 (с, 1Н). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,58 мин, МС (ИЭР) m/z=401,14 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 80: [3-(циннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (80)



Палладия (II) диацетат (8,92 мг, 0,040 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)циннолин (215,0 мг, 0,790 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (30,29 мг, 0,060 ммоль), ацетат калия (233,83 мг, 2,38 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (605,04 мг, 2,38 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (8 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_20 (9:1) и загружали в картридж SCX. Смесь оставляли стоять в картридже SCX в течение 20 мин, а затем картридж элюировали последовательно MeOH/H_2O (9:1) и 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 2×6 г последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали с получением [3-(циннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (19 мг, 0,068 ммоль, выход 7,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 7,19 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,26, 1,72 Гц, 1H), 7,95-8,15 (м, 5H), 8,23 (д, J=5,79 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,38 (д, J=5,78 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=281,05 $[M+H]^+$.

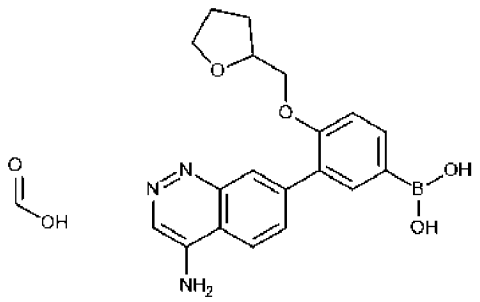
ПРИМЕР 81: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-карбонил]амино]фенил]бороновая кислота (81)



Раствор 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (50,0 мг, 0,090 ммоль), (2S)-4,4-дифтор-1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (26,25 мг, 0,100 ммоль), [диметиламино(3-триазоло[4,5-b]пиридинилокси)метилиден]-диметиламмония гексафторфосфата (39,73 мг, 0,100 ммоль) и триэтиламина (0,02 мл, 0,140 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 40°C всю ночь, затем его разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (0,500 мл) и

трифторуксусной кислоте (0,500 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (1 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием MeCN (+0,1% гидроксида аммония) в воде (+0,1% гидроксида аммония) от 1% до 70%. Соответствующую фракцию собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 60/40% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-карбонил]амино]фенил]бороновой кислоты (4 мг, 0,009 ммоль, выход 9,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 2,16-2,31 (м, 1H), 2,43-2,60 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 4H), 3,02-3,14 (м, 1H), 3,86-3,95 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,10 Гц, 1H), 7,89-8,02 (м, 2H), 8,13 (д, J=1,69 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,47 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=428,08 $[M+H]^+$.

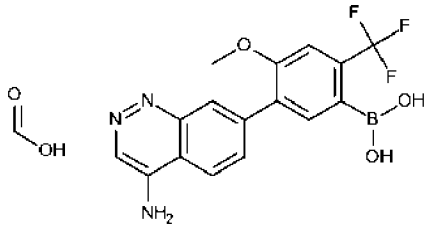
ПРИМЕР 82: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(оксолан-2-илметокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (82)



Палладия (II) диацетат (4,44 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(оксолан-2-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (200,0 мг, 0,400 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (18,84 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (116,37 мг, 1,19 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (301,12 мг, 1,19 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,839 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем его выпаривали в вакууме. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г). Смесь оставляли стоять в картридже SCX в течение 20 мин, затем ее элюировали последовательно MeOH/H_2O (9:1) и 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в дегазированной воде (+0,1%

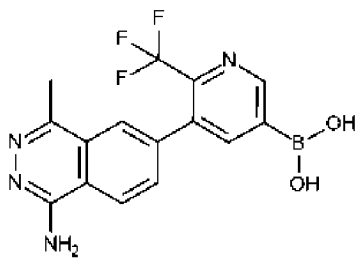
HCOOH) от 1% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(оксолан-2-илметокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (33 мг, 0,080 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,59-1,82 (м, 3H), 1,85-2,00 (м, 1H), 3,52-3,75 (м, 2H), 4,00-4,17 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,78-7,86 (м, 2H), 7,96 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 8,12-8,24 (м, 2H+HCOOH, 1H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,49 мин, МС (ИЭР) m/z=366,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 83: соль [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (83)



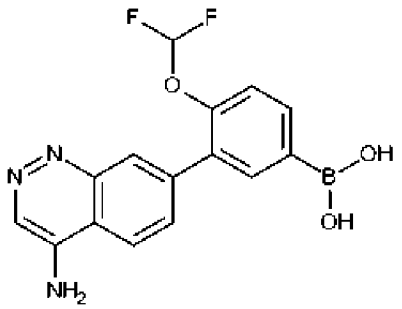
К суспензии 7-[2-метокси-4-(трифторметил)-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амина (20,0 мг, 0,040 ммоль) в DCM (500 мкл) добавляли метилбороновую кислоту (9,63 мг, 0,160 ммоль) и трифторуксусную кислоту (25 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли 3 М раствор хлористоводородной кислоты (500,0 мкл, 0,040 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 суток. Смесь разбавляли MeOH и полученный раствор загружали в картридж SCX (1 г), который промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 6 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующую фракцию собирали и лиофилизировали с получением соли [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (8 мг, 0,020 ммоль, выход 48,62%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,89 (с, 3H), 7,23 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,70, 1,79 Гц, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H и HCOOH 1H), 8,23 (д, J=8,78 Гц, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,50 мин, МС (ИЭР) m/z=364,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 84: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновая кислота (84)



Смесь соли 6-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (182,66 мг, 0,340 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (260,15 мг, 1,02 ммоль), ацетата калия (100,54 мг, 1,02 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (13,02 мг, 0,030 ммоль) и палладия (II) диацетата (3,83 мг, 0,020 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали в атмосфере Ar в течение 10 мин, затем нагревали при 85°C в течение 6 часов и 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (7 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали с получением коричневого твердого остатка, который растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г), который промывали трижды смесью 9:1 MeOH/H_2O, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната натрия, доведенном до pH 10 аммиаком от 1% до 40%. Полученный частично очищенный продукт подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (MDAP Waters с масс-спектрометрическим обнаружением (MS:ZQ2000). Колонка: xBridge C18 (30×100 мм, 3 мкм). Условия: [A2: 10 мМ водный раствор бикарбоната натрия, доведенный до pH 10 аммиаком]; [B2: MeCN]. Градиент: от 10,0% B2 до 50,0% B2 за 10 мин (поток: 40,00 мл/мин). Обнаружение: УФ/видимая обл. + МС(ЭР+)) с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты (11,5 мг, 0,033 ммоль, выход 9,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 2,67 (с, 3H), 8,10 (дд, J=8,40, 1,24 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,38 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,75 (д, J=8,47 Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,21 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=349,10 $[M+H]^+$.

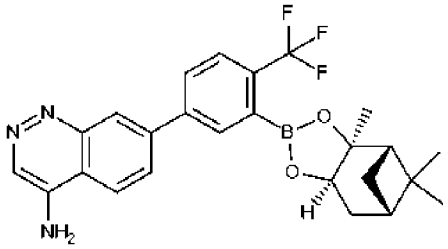
ПРИМЕР 85: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновая кислота (85)



Палладия (II) диацетат (5,0 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (210,0 мг, 0,450 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,97 мг, 0,040 ммоль) и ацетат калия (131,03 мг, 1,34 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (3,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Добавляли

4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (339,03 мг, 1,34 ммоль) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение еще 10 мин. Смесь затем перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (1,8 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в смеси 9:1 MeOH и H_2O, затем загружали в картридж SCX (10 г), который промывали смесью 9:1 MeOH и H_2O, а затем элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeOH (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (25,7 мг, 0,078 ммоль, выход 17,3%) и в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля TFA) δ 7,32 (т, J=73,51 Гц, 1 H), 7,38 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,93-8,03 (м, 4 H), 8,51 (с, 1 H), 8,53 (д, J=8,80 Гц, 1H), 9,72-9,97 (м, 2 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=332,04 $[M+H]^+$.

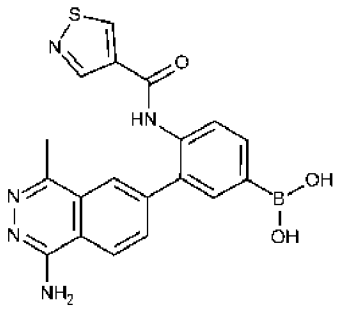
ПРИМЕР 86: 7-[4-(трифторметил)-3-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (86)



Бис[(+)-пинандиолято]дибор (259,35 мг, 0,720 ммоль), 7-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (130,0 мг, 0,240 ммоль) и ацетат калия (71,08 мг, 0,720 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (2,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Добавляли палладия (II) диацетат (2,71 мг, 0,010 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (9,21 мг, 0,020 ммоль) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение еще 10 мин. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали. Остаток солюбилизировали в DCM (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 8 часов, затем выпаривали. Остаток солюбилизировали в MeOH и загружали в картридж SCX, который сначала элюировали MeOH, а затем 2 М метанольным раствором аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 2×6 г последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Полученный частично очищенный продукт подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IC (25×2,0 см), 5 мкм. Подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем. Скорость потока 17 мл/мин).

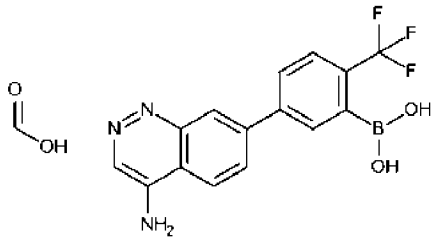
Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали. Остаток растворяли в MeCN/воде и лиофилизировали с получением 7- [4- (трифторметил)- 3- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амина (3,2 мг, 0,007 ммоль, выход 2,9%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,90 (с, 3H), 1,28 (д, J=10,80 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,87-2,01 (м, 2H), 2,12 (т, J=5,46 Гц, 1H), 2,24-2,33 (м, 1H), 2,40-2,47 (м, 1H), 4,62 (дд, J=8,83, 2,08 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,93 (д, J=8,23 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,80, 1,91 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,57 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,31-8,39 (м, 2H), 8,65 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=468,23 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 87: [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(1,2-тиазол-4-амидо)фенил]бороновая кислота (87)



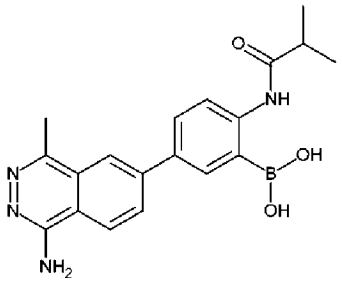
Раствор 1,2-тиазол-4-карбоновой кислоты (26,98 мг, 0,210 ммоль), триэтиламина (0,04 мл, 0,300 ммоль) и [диметиламино(3-триазоло[4,5-b]пиридинилокси)метилиден]-диметиламмония гексафторфосфата (93,9 мг, 0,250 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (100,0 мг, 0,190 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C всю ночь. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN в воде от 5% до 70%. Соответствующие фракции выпаривали. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток разводили MeOH/H_2O (9:1) и этот раствор загружали в картридж SCX (2 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 6 г) с элюированием градиентом MeCN в воде от 5% до 60% с получением [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(1,2-тиазол-4-карбониламино)фенил]бороновой кислоты (2,5 мг, 0,006 ммоль, выход 3,248%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,08 (с, 3 H) 6,99-7,06 (м, 1 H) 7,76 (с, 2 H) 8,26-8,34 (м, 1 H) 8,48-8,55 (м, 1 H) 8,61-8,68 (м, 1 H) 9,15 (с, 1 H) 9,92 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,73 мин, МС (ИЭР) m/z=406,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 88: соль [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (88)



7- [4- (Трифторметил)- 3- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амин (56,0 мг, 0,020 ммоль) растворяли в воде (1 мл), MeCN (1 мл) и MeOH (1 мл) и добавляли муравьиную кислоту (0,05 мкл, 0,001 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 суток. Наблюдали незначительное превращение в продукт бороновой кислоты. Добавляли 6 М раствор хлористоводородной кислоты (2,0 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 24 часов. Смесь частично выпаривали, затем разбавляли MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж сначала элюировали MeOH, а затем 2 М метанольным раствором аммиака. Основные фракции концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 2 x SNAP 6 последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Соответствующие фракции частично концентрировали в вакууме и затем лиофилизировали с получением соли [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (3 мг, 0,008 ммоль, выход 36,69%) в виде бледно-розового порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,88 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,96-8,06 (м, 2H), 8,12-8,16 (м, 1 H плюс 1H от HCOOH), 8,23 (д, J=8,88 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,88 Гц, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,97 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=334,07 $[M+H]^+$.

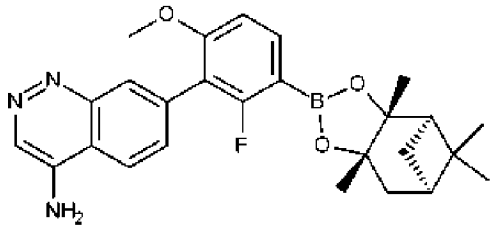
ПРИМЕР 89: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(2-метилпропанамидо)фенил]бороновая кислота (89)



[5-[1-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-(2-метилпропаноиламино)фенил]бороновую кислоту (56,0 мг, 0,110 ммоль) растворяли в DCM (1,371 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1,371 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь выпаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 2 x SNAP6 последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением частично чистого продукта. Этот материал

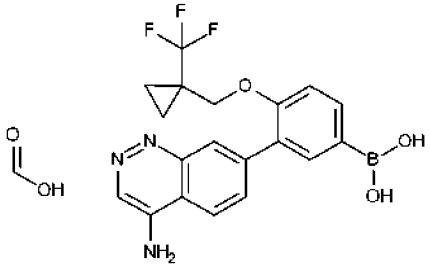
подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IC (25×2,0 см), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/(этанол/метанол 1/1+0,1% изопропиламин) 50/50% объем/объем, скорость потока 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(2-метилпропаноиламино)фенил]бороновой кислоты (4 мг, 0,011 ммоль, выход 10,1%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,27 (д, J=6,79 Гц, 6H), 2,81 (с, 3H), 3,01 (пентет, J=6,91 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,95-8,05 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,75 (д, J=8,57 Гц, 1H), 9,17 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,38 мин, МС (ИЭР) m/z=365,16 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 90: 7-{2-фтор-6-метокси-3-[(1R,2R,6S,8R)-2,6,9,9-тетраметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (90)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (26,0 мг, 0,080 ммоль) и (1R,3S,4R,5R)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (15,3 мг, 0,080 ммоль) в THF (0,830 мл) перемешивали при 45°C в течение трех часов, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 10) с элюированием градиентом EtOH в EtOAc от 10% до 100% с получением 7-{2-фтор-6-метокси-3-[(1R,2R,6S,8R)-2,6,9,9-тетраметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амина (23 мг, 0,050 ммоль, выход 60,03%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,13-2,30 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,05 (д, J=8,50 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,44-7,55 (м, 1H), 7,60-7,72 (м, 1H), 7,86-8,01 (м, 1H), 8,21 (д, J=8,74 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=462,3 $[M+H]^+$.

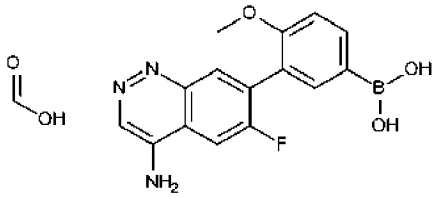
ПРИМЕР 91: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (91)



Палладия (II) диацетат (2,373 мг, 0,011 ммоль), 7-[5-хлор-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-

4-амин (115 мг, 0,211 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10 мг, 0,021 ммоль), ацетат калия (62,24 мг, 0,634 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (161,06 мг, 0,634 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,207 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г). Смесь оставляли стоять в картридже SCX в течение 20 мин, затем ее элюировали последовательно MeOH/H_2O (9:1) и 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в дегазированной воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (26 мг, 0,058 ммоль, выход 27,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-1,04 (м, 4H), 4,22 (с, 2H), 7,15 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,77-7,84 (м, 2H), 7,97 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,13-8,21 (м, 3H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,61 мин, МС (ИЭР) m/z=404,1 $[M+H]^+$.

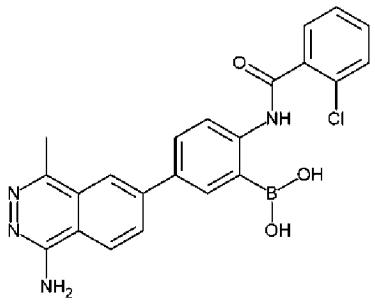
ПРИМЕР 92: соль [3-(4-амино-6-фторциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (92)



Палладия (II) диацетат (5,44 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амин (220,0 мг, 0,480 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (23,11 мг, 0,050 ммоль), ацетат калия (142,71 мг, 1,45 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,37 г, 1,45 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,85 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г). Смесь оставляли стоять в картридже SCX в течение 20 мин, затем ее

элюировали последовательно MeOH/H_2O (9:1) и 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-амино-6-фторциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (45 мг, 0,125 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,80 (с, 3H), 7,18 (д, J=8,47 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,64 Гц, 1H), 7,87 (д, J=6,31 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,30, 1,72 Гц, 1H), 8,11 (с, от HCOOH), 8,35 (д, J=10,26 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,70-9,80 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,45 мин, МС (ИЭР) m/z=314,1 $[M+H]^+$.

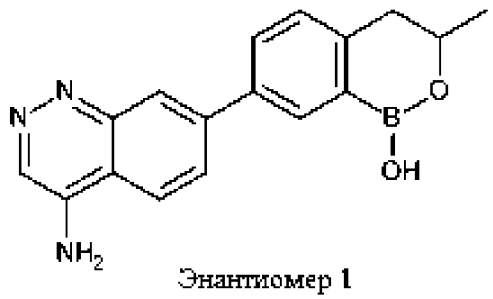
ПРИМЕР 93: [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-[(2-хлорбензоил)амино]фенил]бороновая кислота (93)



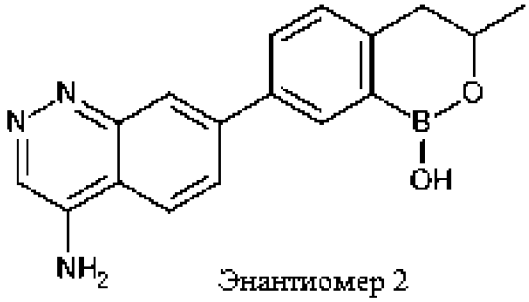
К перемешанному раствору [2-амино-5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (150,0 мг, 0,340 ммоль) в сухом THF (3,376 мл) по каплям добавляли 2-хлорбензоилхлорид (43,16 мкл, 0,340 ммоль). Затем добавляли триэтиламин (94,11 мкл, 0,680 ммоль) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре в атмосфере N_2. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 2 x SNAP 6 последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Полученный частично очищенный продукт подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (MDAP Waters с масс-спектрометрическим обнаружением (MS:ZQ2000). Колонка: CSH C18 (30×100 мм, 3 мкм). Условия: [A1: вода+0,1% HCOOH]; [B1: MeCN]. Градиент: от 10,0% B1 до 60,0% B1 за 10 мин (поток: 40,00 мл/мин)). Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-[(2-хлорбензоил)амино]фенил]бороновой кислоты (6 мг, 0,014 ммоль, выход 8,082%) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4+2 капли TFA) δ 2,87 (с, 3H), 7,41 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,67 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,34, 2,25 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,22 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=8,58, 1,78 Гц, 1H), 8,47 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=433,18

$[M+H]^+$.

ПРИМЕРЫ 94 и 95: 7-(4-аминоциннолин-7-ил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-2,1-бензоксаборинин-1-ол, энантиомер 1 (94) и энантиомер 2 (95)



Энантиомер 1



Энантиомер 2

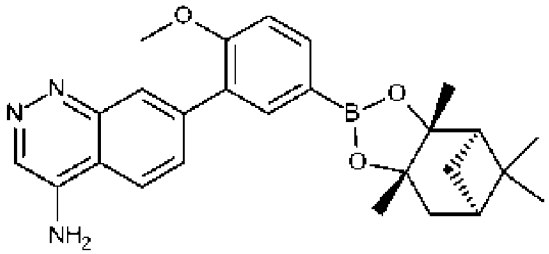
Палладия (II) диацетат (4,47 мг, 0,020 ммоль), 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (230,0 мг, 0,400 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,17 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (117,11 мг, 1,19 ммоль) и бис[(+)-пинандиолято]дибор (427,32 мг, 1,19 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов.Смесь фильтровали через целит, трижды промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток растворяли в DCM (30,95 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (30,95 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем выпаривали и остаток загружали в картридж SCX. Картридж сначала элюировали MeOH, а затем 2 M метанольным раствором аммиака. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 45%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением рацемического 7-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (18 мг) в виде бледно-желтого порошка. Этот материал подвергали очистке полупрепаративной хиральной ВЭЖХ (колонка Chiralcel OD-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем, скорость потока 17 мл/мин). Фракции, содержащие два отдельных энантиомера, собирали отдельно и выпаривали, два остатка отдельно растворяли в MeCN/воде и лиофилизировали с получением энантиомера 1, 7-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (5,2 мг, 0,017 ммоль, выход 4,25%), в виде белого порошка и энантиомера 2, 7-(1-гидрокси-3-метил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (5,7 мг, 0,019 ммоль, выход 4,75%), в виде белого порошка.

Характеристика энантиомера 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,33 (д, J=6,16 Гц, 3 H), 2,78 (дд, J=16,07, 10,12 Гц, 1 H), 2,95 (дд, J=16,18, 3,19 Гц, 1 H), 4,27-4,39 (м, 1 H), 7,22 (с, 2 H), 7,36 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 7,87-7,97 (м, 2 H), 8,21 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,27-8,32 (м, 2 H), 8,61 (с, 2 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=306,25 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralcel OD-H (25×0,46 см), 5 мкм подвижная

фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем скорость потока 1,0 мл/мин) DAD 220 нм петля 20 мкл энантиомер 1 100% область/область методом УФ (14,8 мин) энантиомер 2 не обнаружен.

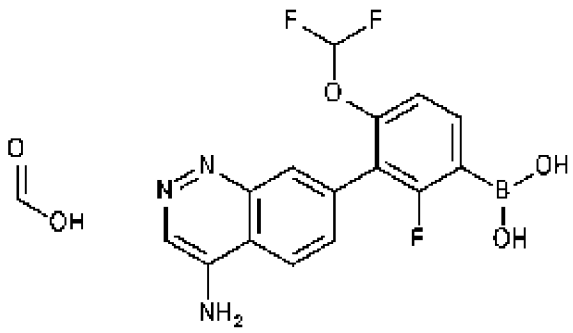
Характеристика энантиомера 2: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,33 (д, J=6,16 Гц, 3 Н), 2,78 (дд, J=17,17, 10,10 Гц, 1 Н), 2,95 (дд, J=16,07, 3,30 Гц, 1 Н), 4,27-4,39 (м, 1 Н), 7,22 (с, 2 Н), 7,36 (д, J=7,92 Гц, 1 Н), 7,88-7,96 (м, 2 Н), 8,21 (д, J=1,98 Гц, 1 Н), 8,27-8,32 (м, 2 Н), 8,61 (с, 2 Н). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=306,29 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralcel OD-H (25×0,46 см), 5 мкм подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем скорость потока 1,0 мл/мин DAD 220 нм петля 20 мкл энантиомер 1 1% область/область методом УФ (15,1 мин) энантиомер 2 99% область/область методом УФ (19,5 мин).

ПРИМЕР 96: 7- {2- метокси- 5- [(1S,2R,6S,8S)- 2,6- диметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил}циннолин- 4- амин (96)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,160 ммоль) и (1R,3S,4R,5R)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (29,35 мг, 0,160 ммоль) в THF (1,5 мл) перемешивали при 50°С всю ночь, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 7- {2- метокси- 5- [(1S,2R,6S,8S)- 2,6- диметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил}циннолин- 4- амина (50 мг, 0,113 ммоль, выход 70,81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88 (с, 3Н), 1,27 (с, 3Н), 1,28-1,33 (м, 1Н), 1,41 (с, 3Н), 1,44 (с, 3Н), 1,89-2,01 (м, 2Н), 2,04 (т, J=5,60 Гц, 1Н), 2,09-2,20 (м, 1Н), 2,27 (дд, J=14,85, 4,27 Гц, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 7,17-7,27 (м, 3Н), 7,64-7,70 (м, 2Н), 7,72 (дд, J=8,23, 1,69 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=1,76 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=8,71 Гц, 1Н), 8,60 (с, 1Н). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=444,3 $[M+H]^+$.

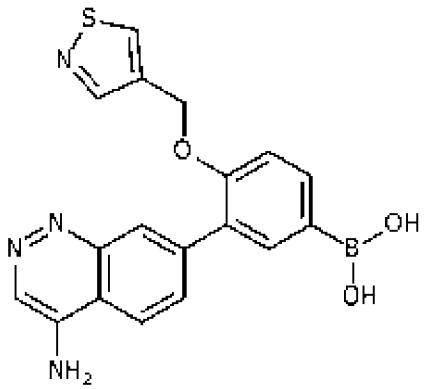
ПРИМЕР 97: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)-2-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (97)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,68 мг, 0,010 ммоль), 7-[3-хлор-6-(дифторметокси)-2-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (117,0 мг, 0,240 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (9,11 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (70,32 мг, 0,720 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (181,95 мг, 0,720 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,95 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дегазировали Ar в течение 10 мин. Смесь затем перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=582,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (1,76 мл) и трифторуксусной кислоте (1,06 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 M раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)-2-фторфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (15,9 мг, 0,040 ммоль, выход 7,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,24 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,30 (т, J=73,07 Гц, 1H), 7,74-7,87 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,84-8,57 (м, 2H), 9,83 (ушир. с, 1H), 9,95 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=350,02 $[M+H]^+$.

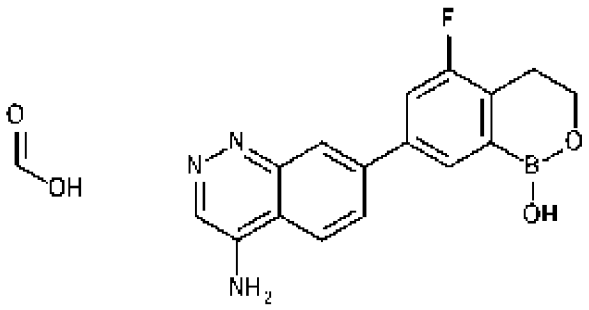
ПРИМЕР 98: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(1,2-тиазол-4-ил)метокси]фенил]бороновая кислота (98)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,74 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(1,2-тиазол-4-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (219,0 мг, 0,420 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,09 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (124,23 мг, 1,27 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (321,46 мг, 1,27 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,635 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1), затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Фракции, содержащие частично очищенный продукт, собирали и выпаривали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH +0,1% изопропиламин), 70/30% объем/объем). Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_3CN и воде и лиофилизировали с получением 3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,2-тиазол-4-илметокси)фенил]бороновой кислоты (18 мг, 0,048 ммоль, выход 11,3%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +2 капли TFA) δ 5,36 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,76 Гц, 1H), 7,89-7,98 (м, 2H), 8,00-8,06 (м, 2H), 8,39-8,53 (м, 2H), 8,66 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,82 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=379,12 $[M+H]^+$.

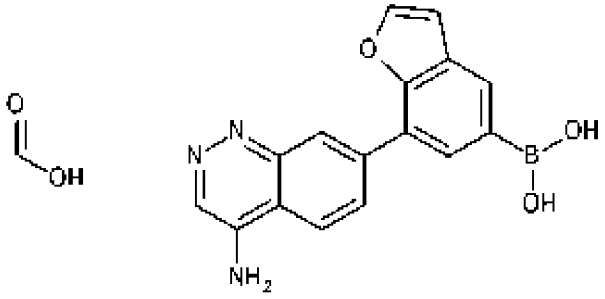
ПРИМЕР 99: соль 7-(4-аминоциннолин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-1H-2,1-бензоксаборинин-1-ола и муравьиной кислоты (99)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (6,23 мг, 0,028 ммоль), 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-хлор-5-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (323,0 мг, 0,555 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (21,16 мг, 0,045 ммоль), ацетат калия (163,35 мг, 1,66 ммоль) и бис[(+)-пинанендиолято]дибор (596,02 мг, 1,66 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,46 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (6 мл) и трифторуксусной кислоты (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH, затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 45%. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением соли 7-(5-фтор-1-гидрокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина и муравьиной кислоты (19 мг, 0,054 ммоль, 9,7%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,94 (т, J=5,96 Гц, 2H), 4,15 (т, J=5,97 Гц, 2H), 7,26 (с, 2H), 7,84 (дд, J=10,92, 1,82 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,82, 1,96 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,14 (с, 1 H от HCOOH), 8,30 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,88 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,80 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=310,15 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 100: соль [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (100)

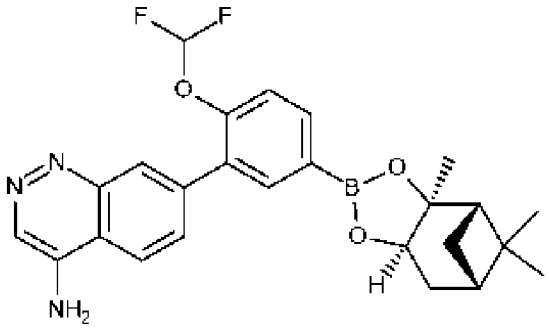


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,47 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-1-бензофуран-7-

ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (138,0 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,8 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (91,12 мг, 0,930 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (235,77 мг, 0,930 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,3 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 70°C в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=538,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 M раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали, концентрировали с получением соли [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (22,7 мг, 0,065 ммоль, выход 7,569%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,15 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H от HCOOH), 8,15 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,35 (дд, J=9,02, 1,54 Гц, 1H), 8,48-8,51 (м, 2H), 8,61 (д, J=9,02 Гц, 1H), 9,76 (с, 1H), 9,93 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=306,2 $[M+H]^+$.

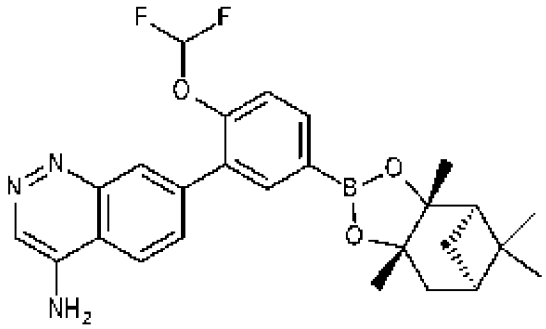
ПРИМЕР 101: 7-[2-(дифторметокси)-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (101)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (700,0 мг, 2,11 ммоль) и (1S,3R,4S,5S)-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (359,96 мг, 2,11 ммоль) в THF (28 мл) перемешивали при 45°C всю ночь, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в сушильном шкафу при 45°C в течение 48 ч с получением 7- {2- дифторметокси- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.02,6]декан- 4- ил]фенил}циннолин- 4- амина (658 мг, 1,414 ммоль, выход 66,88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88 (с,

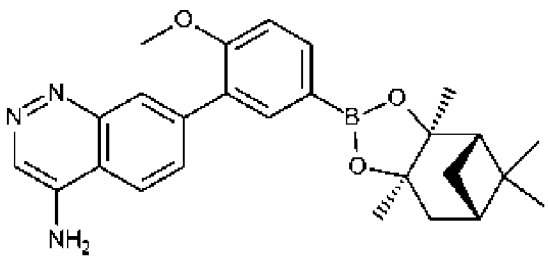
3H), 1,07-1,13 (м, 1 H), 1,29 (3 H, с), 1,46 (3 H, с), 1,87 (д, J=14,75 Гц, 1H) 1,92 (ушир. с, 1 H), 2,11 (т, J=5,50 Гц, 1H), 2,20-2,28 (м, 1 H), 2,41 (дд, J=14,31, 8,80 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=8,69, 1,65 Гц, 1H), 7,25 (с, 2 H), 7,31 (т, J=72,8 Гц 1 H) 7,41 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 7,81-7,86 (м, 2 H), 8,10 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,65 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z= 466,25 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 102: 7-[2-(дифторметокси)-5-[(1R,2R,6S,8R)-2,6,9,9-тетраметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (102)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,150 ммоль) и (1R,3S,4R,5R)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (27,27 мг, 0,150 ммоль) в THF (1,5 мл) перемешивали при 50°C всю ночь и затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили с получением 7- [2- (дифторметокси)- 5- [(1R,2R,6S,8R)- 2,6,9,9- тетраметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амина (45 мг, 0,094 ммоль, выход 63,43%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,30 (д, J=10,68 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,91-2,03 (м, 2H), 2,06 (т, J=5,59 Гц, 1H), 2,11-2,22 (м, 1H), 2,29 (дд, J=14,88, 4,23 Гц, 1H), 7,25 (ушир. с, 2H), 7,30 (т, J=73,55 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,55 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,73, 1,81 Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 8,09 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,78 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=480,3 $[M+H]^+$.

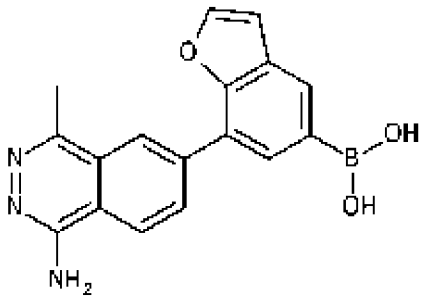
ПРИМЕР 103: 7-{2-метокси-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,6,9,9-тетраметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (103)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,170 ммоль) и (1S,3R,4S,5S)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (31,22 мг, 0,170 ммоль) в THF (1,597 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Образование продукта на наблюдали. Добавляли MeOH (0,1 мл) и смесь становилась

прозрачным раствором. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток загружали в картридж SCX, который сначала элюировали MeOH, а затем 2 М метанольным раствором NH_3. Основные фракции выпаривали и остаток растворяли в $MeCN/H_2O$ и лиофилизировали с получением 7- {2- метокси- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,6,9,9- тетраметил- 3,5- диокса- 4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил}циннолин- 4- амина (60 мг, 0,135 ммоль, выход 79,87%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,32 (д, J=10,59 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,03-2,09 (м, 1H), 2,10-2,21 (м, 1H), 2,28 (дд, J=14,76, 4,16 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 7,13-7,23 (м, 3H), 7,65-7,75 (м, 3H), 8,06 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H).ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=444,27 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 104: [7-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-1-бензофуран-5-ил]бороновая кислота (104)

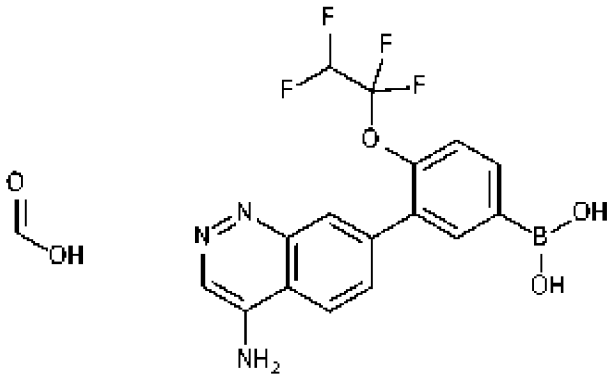


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (1,81 мг, 0,010 ммоль), 6-(5-хлор-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (74,0 мг, 0,160 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,14 мг, 0,010 ммоль) и ацетат калия (47,37 мг, 0,480 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (1,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (122,57 мг, 0,480 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере Ar еще 10 минут. Смесь затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=552,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (1,25 мл) и трифторуксусной кислоте (0,75 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в $MeOH/H_2O$ (9:1) и загружали в картридж SCX (2 г). Картридж промывали $MeOH/H_2O$ (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом MeCN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [7-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты (15 мг, 0,047 ммоль, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2

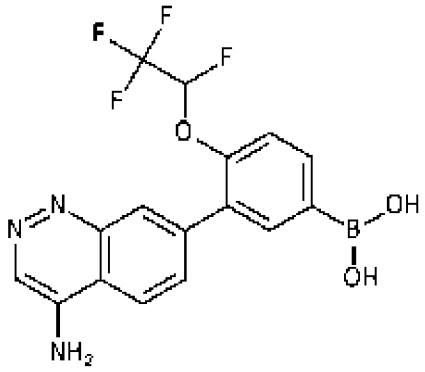
капли TFA) δ 2,81 (с, 3H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11-8,17 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,65 (дд, J=8,58, 1,54 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,81 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,22 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=320,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 105: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (105)



Палладия (II) диацетат (5,38 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (250,0 мг, 0,480 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (22,84 мг, 0,050 ммоль), ацетат калия (141,04 мг, 1,44 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (360 мг, 1,44 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,79 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали $MeOH/H_2O$ (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (21 мг, 0,049 ммоль, выход 10,1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,51 (т, J=51,90 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,67 (дд, J=8,75, 1,81 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,20, 1,71 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,17 (с, от HCOOH), 8,25 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,64 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=382,4 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 106: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бороновая кислота (106)

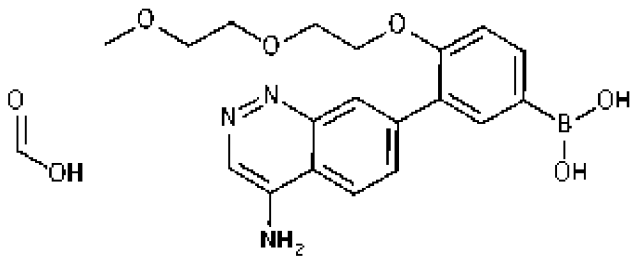


Стадия 1: Смесь 7-[5-хлор-2-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (100,0 мг, 0,190 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (145,97 мг, 0,570 ммоль) и ацетата калия (56,41 мг, 0,570 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 минут, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (7,31 мг, 0,020 ммоль) и палладия (II) диацетат (2,15 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Температуру затем повышали до 85°C и смесь перемешивали в течение 26 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме.ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=614,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 объединяли с подобным неочищенным веществом, выделенным из аналогичной реакции, проведенной с 27 мг 7-[5-хлор-2-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина. Этот материал растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и DCM (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в $MeOH/H_2O$ (9:1), затем загружали в картридж SCX (5 г), который промывали $MeOH/H_2O$ (9:1), а затем элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали. Остаток подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (CSH C18 (30×100 мм, 3 мкм); градиент MeCN в воде +0,1% HCOOH от 18,0% до 30,0%) с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бороновой кислоты (6,5 мг, 0,017 ммоль, выход 8,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 6,90 (дд, J=56,91, 3,01 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,17 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,84, 1,51 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,35 Гц, 1H), 7,98-8,02 (м, 2H), 8,06 (с, 0,12 H от HCOOH), 8,47 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,88 Гц, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,84 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=382,1 $[M+H]^+$.

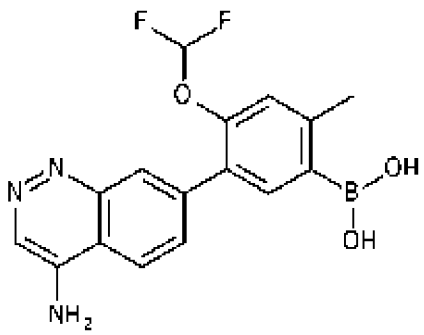
ПРИМЕР 107: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(2-

метоксиэтокси)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (107)



Палладия (II) диацетат (3,0 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (140,0 мг, 0,270 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,19 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (78,66 мг, 0,800 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (203,54 мг, 0,800 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+ 0,1% HCOOH) от 1% до 15%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (45 мг, 0,105 ммоль, выход 38,88%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,17 (с, 3H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,49-3,54 (м, 2H), 3,66-3,79 (м, 2H), 4,18-4,25 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,81-7,87 (м, 2H), 7,97 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 8,15 (с, 1 H от HCOOH), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=384,2 $[M+H]^+$.

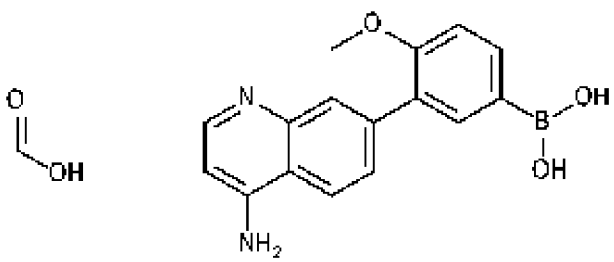
ПРИМЕР 108: [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)-2-метилфенил]бороновая кислота (108)



Стадия 1: Смесь 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (100,0 мг, 0,210 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (156,78 мг, 0,620 ммоль), ацетата калия (60,59 мг, 0,620 ммоль) в 1,4-диоксане (3,75 мл) дегазировали в атмосфере Ar в течение 10 минут, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (7,85 мг, 0,020 ммоль) и палладия (II) диацетат (2,31 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Температуру затем повышали до 95°C и смесь перемешивали всю ночь. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=578,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и DCM (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов.Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), затем загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением светло-желтого твердого вещества, которое подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak AS-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH +0,1% изопропиламин), 80/20% объем/объем) с получением [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)-2-метилфенил]бороновой кислоты (7,4 мг, 0,021 ммоль, выход 10,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+6 капель TFA) δ 2,49-2,51 (с, 3H пик, перекрытый ДМСО-d_5 пик растворителя), 7,07 (т, J=74,08 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,88 (д, J=9,86 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,02 (с, 0,26 H от HCOOH), 8,43 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,70 Гц, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,79 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=346,1 $[M+H]^+$.

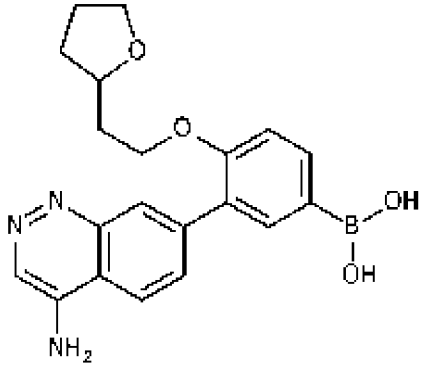
ПРИМЕР 109: соль [3-(4-аминохинолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (109)



Палладия (II) диацетат (5,16 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амин (200,0 мг, 0,460 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (17,54 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (135,39 мг, 1,38 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-

диоксаборолан (350,33 мг, 1,38 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 15%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминохинолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (38 мг, 0,112 ммоль, выход 24,34%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85 (с, 3H), 6,79 (дд, J=6,93, 1,03 Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,83 (дд, J=8,78, 1,66 Гц, 1H), 7,88-7,93 (м, 2H), 8,01 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,13 (с, 1 H от HCOOH), 8,39-8,47 (м, 2H), 8,89-8,98 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=295,2 $[M+H]^+$.

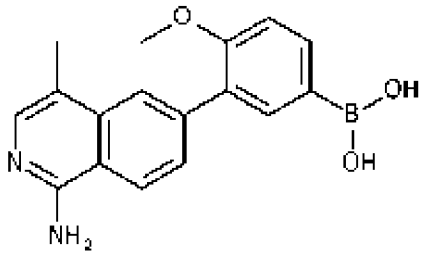
ПРИМЕР 110: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(оксолан-2-ил)этокси]фенил]бороновая кислота (110)



Палладия (II) диацетат (3,89 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-2-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (180,0 мг, 0,346 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,5 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (101,91 мг, 1,04 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (263,7 мг, 1,04 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,45 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном

давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(оксолан-2-ил)этокси]фенил]бороновой кислоты (40 мг, 0,105 ммоль, выход 30,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,28-1,49 (м, 1H), 1,64-1,79 (м, 2H), 1,79-1,94 (м, 3H), 3,54 (к, J=7,43 Гц, 1H), 3,69 (к, J=7,16 Гц, 1H), 3,82 (квин., J=6,77 Гц, 1H), 4,07-4,18 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,12 Гц, 1H), 7,83-8,06 (м, 4H), 8,36-8,51 (м, 2H), 9,62 (ушир. с, 1H), 9,76 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=380,3 $[M+H]^+$.

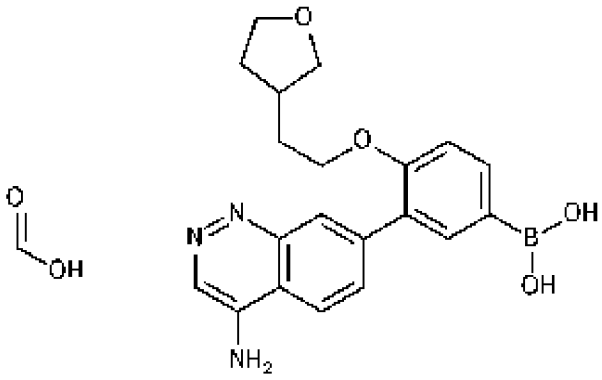
ПРИМЕР 111: [3-(1-амино-4-метилизохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (111)



Палладия (II) диацетат (3,5 мг, 0,020 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилизохинолин-1-амин (140,0 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,87 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (91,81 мг, 0,940 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,24 г, 0,940 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,11 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(1-амино-4-метилизохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (28 мг, 0,091 ммоль, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,36 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 6,64 (с, 2H), 7,13 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,62, 1,67 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,77-8,07 (м, 4H), 8,17 (с,

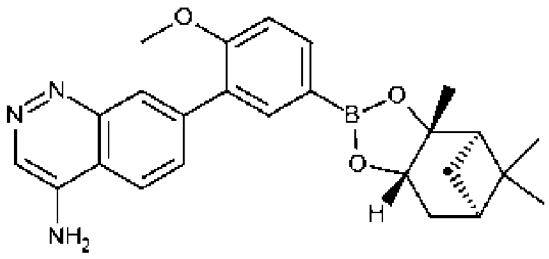
1H), 8,21 (д, J=8,64 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=309,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 112: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(оксолан-3-ил)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (112)



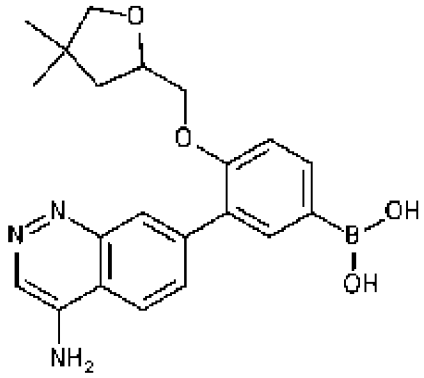
Палладия (II) диацетат (3,24 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-3-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (150,0 мг, 0,290 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,0 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (84,93 мг, 0,870 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (219,75 мг, 0,870 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 M раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 15%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[2-(оксолан-3-ил)этокси]фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (45 мг, 0,106 ммоль, выход 36,55%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,38-1,55 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 2H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,16-2,27 (м, 1H), 3,16-3,25 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 1H), 3,61-3,74 (м, 2H), 4,08-4,16 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,87-7,95 (м, 2H), 7,97-8,05 (м, 2H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,44-8,51 (м, 2H), 9,71 (ушир. с, 1H), 9,83 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=380,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 113: 7-{2-метокси-5-[(1R,2R,6S,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (113)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,170 ммоль) и (1R,3S,4R,5R)-3,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (28,85 мг, 0,170 ммоль) в THF (1,5 мл) перемешивали при 50°C всю ночь, а затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили в сушильном шкафу при 50°C всю ночь. ^{1}H ЯМР показывал присутствие остаточного диэтилового эфира, таким образом твердое вещество суспендировали в циклогексане, фильтровали и сушили с получением 7-{2-метокси-5-[(1R,2R,6S,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амина (36 мг, 0,084 ммоль, выход 49,49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88 (с, 3H), 1,07-1,12 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,10 (т, J=5,47 Гц, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,35-2,46 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,53 (дд, J=8,68, 1,81 Гц, 1H), 7,19 (ушир. с, 2H), 7,23 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,25, 1,69 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=430,3 [M+H]$^+$.

ПРИМЕР 114: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(4,4-диметилоксолан-2-ил)метокси]фенил]бороновая кислота (114)

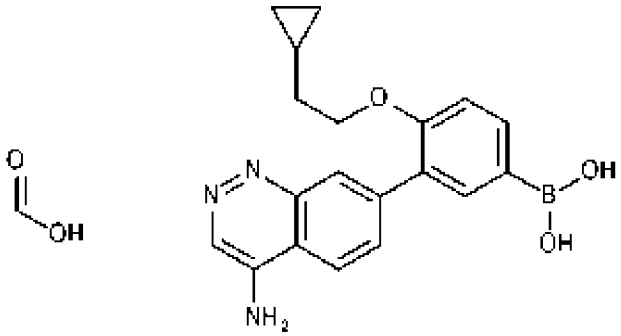


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,77 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-[(4,4-диметилоксолан-2-ил)метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (227,0 мг, 0,430 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,21 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (125,14 мг, 1,28 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (323,81 мг, 1,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3,11 мл) и

трифторуксусной кислоты (3,11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением частично чистого продукта. Этот материал подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(этанол/метанол 1/1 +0,1% изопропиламин) 75/25% объем/объем). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали при пониженном давлении, затем остаток растворяли в CH_3CN и воде и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(4,4-диметилоксолан-2-ил)метокси]фенил]бороновой кислоты (45,21 мг, 0,115 ммоль, выход 27,05%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 0,92 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 1,42-1,54 (м, 1H), 1,64-1,79 (м, 1H), 3,23-3,37 (м, 2H), 4,00-4,18 (м, 2H), 4,24-4,33 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,89-7,94 (м, 2H), 7,98 (д, J=1,53 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,87, 1,55 Гц, 1H), 8,46-8,51 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 9,83 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,58 мин, МС (ИЭР) m/z=394,16 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 115: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2-циклопропилэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (115)

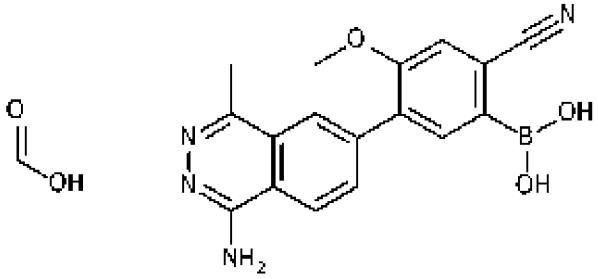


Стадия 1: Смесь 7-[5-хлор-2-(2-циклопропилэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (292,0 мг, 0,600 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (453,99 мг, 1,79 ммоль) и ацетата калия (175,45 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (6,5 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (22,73 мг, 0,050 ммоль) и палладия (II) диацетат (6,69 мг, 0,030 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,05 мин, МС (ИЭР) m/z=582,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в трифторуксусной кислоте (4 мл) и DCM (6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в

MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (10 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали с помощью 7 М раствора аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 35%.Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2-циклопропилэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (91 мг, 0,230 ммоль, выход 38,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ -0,13-0,17 (м, 2H), 0,21-0,59 (м, 2H), 0,76 (дтт, J=12,02, 7,32, 3,71 Гц, 1H), 1,61 (к, J=6,45 Гц, 2H), 4,14 (т, J=6,42 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,84-7,95 (м, 2H), 7,97-8,03 (м, 2H), 8,12 (с, 0,56 H, HCOOH), 8,47 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,81 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,62 мин, МС (ИЭР) m/z=350,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 116: соль [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-циано-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (116)

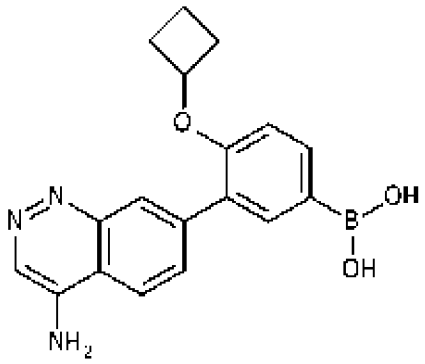


Стадия 1: Смесь 2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метоксибензонитрила (169 мг, 0,280 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (214,15 мг, 0,840 ммоль) и ацетата калия (82,76 мг, 0,840 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,72 мг, 0,020 ммоль) и палладия (II) диацетат (3,16 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат выпаривали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,68 мин, МС (ИЭР) m/z=485,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в трифторуксусной кислоте (1,8 мл) и DCM (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), затем загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением грязно-белого твердого вещества, которое подвергали

очистке полупрепаративной ВЭЖХ (CSH C18 (30×100 мм, 3 мкм), градиент MeCN в воде +0,1% HCOOH от 1,0% до 40,0) с получением соли [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-циано-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (10 мг, 0,026 ммоль, выход 9,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+5 капель TFA) δ 2,72 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,09 (с, 1H от HCOOH), 8,27 (дд, J=8,55, 1,57 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,42 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,52 Гц, 1H), 9,15 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=335,1 $[M+H]^+$.

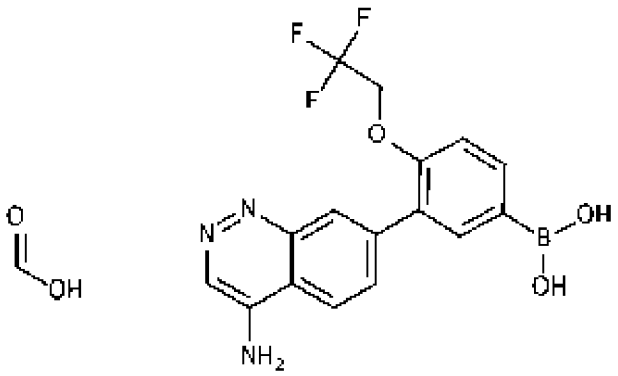
ПРИМЕР 117: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-циклобутоксифенил]бороновая кислота (117)



Палладия (II) диацетат (3,3 мг, 0,010 ммоль), 7-(5-хлор-2-циклобутилоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (140,0 мг, 0,290 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,02 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (86,6 мг, 0,880 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (224,08 мг, 0,880 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,7 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-циклобутилоксифенил]бороновой кислоты (34 мг, 0,101 ммоль, выход 34,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 1,61-1,70 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 2H), 2,38-2,48 (м, 2H), 4,72-4,85 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,93 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,23 Гц, 1H), 8,42-8,48 (м, 2H), 9,64 (ушир. с, 1H), 9,78 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин,

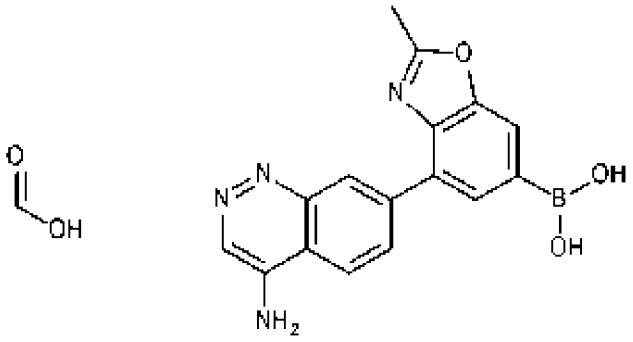
МС (ИЭР) m/z=336,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 118: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (118)



Палладия (II) диацетат (2,63 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (118,0 мг, 0,230 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (8,93 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (68,95 мг, 0,700 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (178,4 мг, 0,700 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (32 мг, 0,078 ммоль, выход 33,91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 4,88 (к, J=8,78 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,87-8,01 (м, 4H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,43-8,53 (м, 2H), 9,74 (ушир. с, 1H), 9,84 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=364,1 $[M+H]^+$.

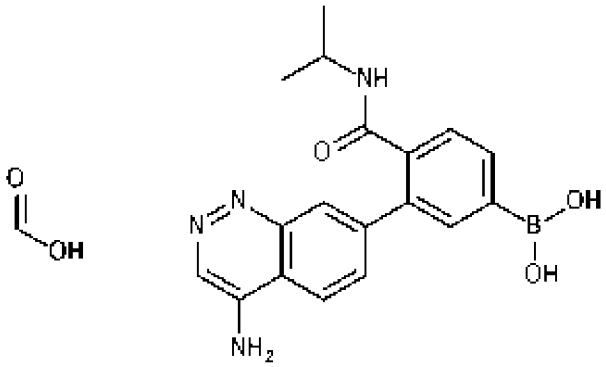
ПРИМЕР 119: соль [4-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (119)



Стадия 1: Смесь 7-(6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (136,0 мг, 0,300 ммоль), ацетата калия (86,87 мг, 0,890 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (224,79 мг, 0,890 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8,435 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Добавляли палладия (II) диацетат (3,31 мг, 0,010 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 минут, затем перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и MeOH, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=553,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 6 г+6 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [4-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (5,4 мг, 0,015 ммоль, выход 5%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 2,71 (с, 3H), 8,11 (с, 1H), 8,14 (с, 1H от HCOOH), 8,29 (с, 1H), 8,43 (д, J=10,56 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,59 (д, J=9,02 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,54 Гц, 1H), 9,73 (ушир. с, 1H), 9,89 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=321,1 $[M+H]^+$.

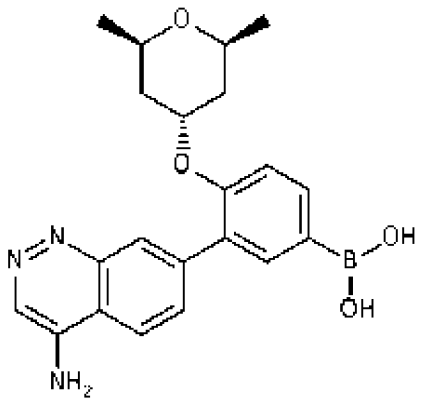
ПРИМЕР 120: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(пропан-2-илкарбамоил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (120)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,06 мг, 0,010 ммоль), соль 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-N-пропан-2-илбензамида и муравьиной кислоты (90 мг, 0,169 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,99 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (53,97 мг, 0,550 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (139,65 мг, 0,550 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоты (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(пропан-2-илкарбамоил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (12 мг, 0,030 ммоль, выход 17,7%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 0,93 (д, J=6,60 Гц, 6H), 3,82-3,93 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,51 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,75, 1,66 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,63 Гц, 1H), 7,89-7,96 (м, 2H), 8,11 (с, 0,77 H от HCOOH), 8,21 (д, J=7,81 Гц, 1H), 8,43-8,49 (м, 2H), 9,74 (с, 1H), 9,86 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,36 мин, МС (ИЭР) m/z=351,26 $[M+H]^+$.

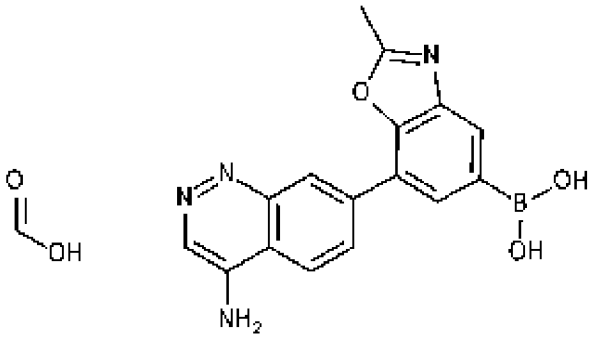
ПРИМЕР 121: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-{[(2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил]бороновая кислота (121)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,41 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2-{[(2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (210,0 мг, 0,390 ммоль), ацетат калия (115,77 мг, 1,18 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (299,56 мг, 1,18 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (13 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=426,5 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл), перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-{[(2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил]бороновой кислоты (58 мг, 0,147 ммоль, выход 37,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,02 (м, 6H), 1,31-1,43 (м, 2H), 1,80 (ушир. д, J=12,6 Гц, 2H), 3,51-3,65 (м, 2H), 4,89 (квин., J=2,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (ушир. с, 2H), 7,78-7,84 (м, 2H), 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (ушир. с, 2H), 8,12-8,25 (м, 2H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=394,2 $[M+H]^+$.

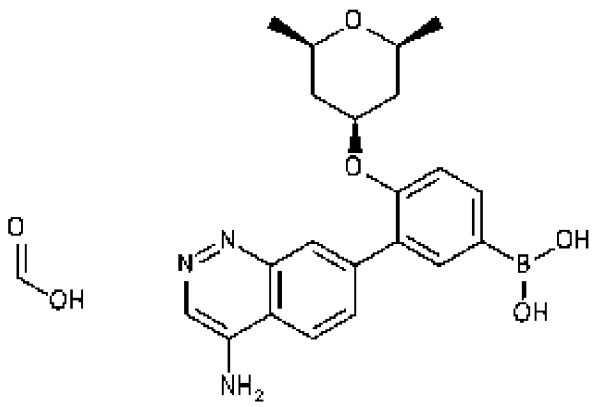
ПРИМЕР 122: соль [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (122)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (0,66 мг, 0 ммоль), 7-(5-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (27,0 мг, 0,060 ммоль), ацетат калия (17,25 мг, 0,180 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (44,63 мг, 0,180 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,6 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=553,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (2 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 6 г+6 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (2,5 мг, 0,007 ммоль, выход 11,7%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 2,71 (с, 3H), 8,14 (с, 1H от HCOOH), 8,22 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,35 (дд, J=9,02, 1,32 Гц, 1H), 8,45 (д, J=1,10 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,62 (д, J=9,02 Гц, 1H), 9,80 (ушир. с, 1H), 9,97 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,42 мин, МС (ИЭР) m/z=321,1 $[M+H]^+$.

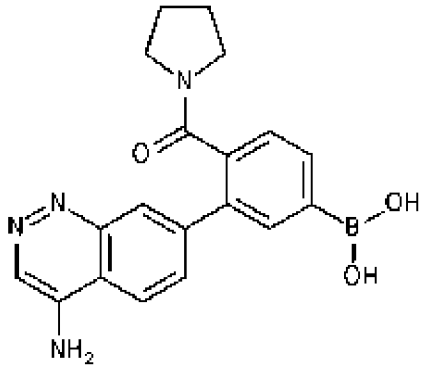
ПРИМЕР 123: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-{[(2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (123)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,71 мг, 0,010 ммоль), соль 7-(5-хлор-2-{[(2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина и муравьиной кислоты (140,0 мг, 0,240 ммоль), ацетат калия (71,06 мг, 0,720 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (183,87 мг, 0,720 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8,7 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 75°C в течение 90 минут. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=626,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-{[(2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (10,3 мг, 0,023 ммоль, выход 9,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 1,08-1,20 (м, 8H), 2,11 (дд, J=11,88, 4,40 Гц, 2H), 3,53-3,62 (м, 2 H), 4,69-4,79 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,36,1,76 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,54 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,80, 1,54 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,45-8,50 (м, 2H), 9,69 (с, 1H), 9,81 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=394,2 $[M+H]^+$.

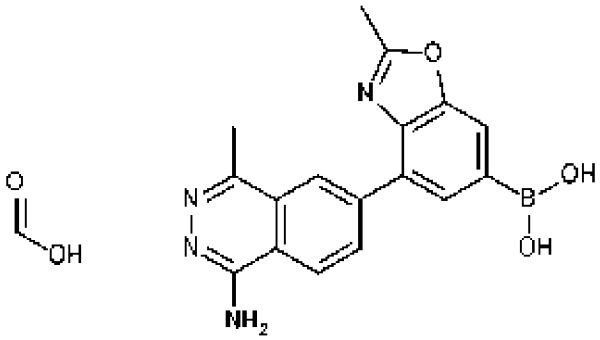
ПРИМЕР 124: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(пирролидин-1-карбонил)фенил]бороновая кислота (124)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,24 мг, 0,010 ммоль), [4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-пирролидин-1-илметанон (145 мг, 0,290 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,99 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (84,87 мг, 0,860 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (219,61 мг, 0,860 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоты (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением частично чистого продукта. Этот материал подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 70/30% объем/объем, скорость потока 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_3CN и воде и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(пирролидин-1-карбонил)фенил]бороновой кислоты (22 мг, 0,061 ммоль, выход 21,07%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,56-1,72 (м, 4H), 2,96 (т, J=6,55 Гц, 2H), 3,30 (т, J=6,74 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=7,61, 1,78 Гц, 1H), 7,80-7,87 (м, 2H), 7,97 (дд, J=7,57, 1,14 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,47-8,52 (м, 2H), 9,78 (с, 1H), 9,90 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,40 мин, МС (ИЭР) m/z=363,22 $[M+H]^+$.

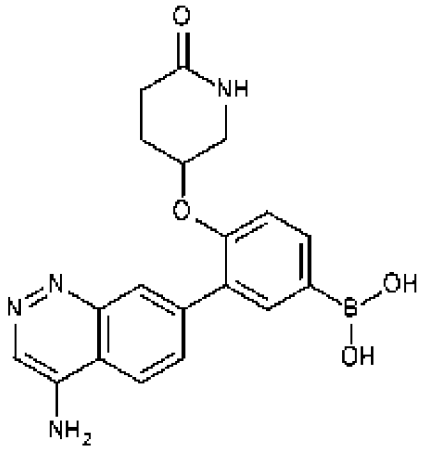
ПРИМЕР 125: соль [4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (125)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,03 мг, 0,010 ммоль), 6-(6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (86,0 мг, 0,180 ммоль), ацетат калия (53,31 мг, 0,540 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (137,95 мг, 0,540 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,3 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=567,3 $[M+H]^+$.

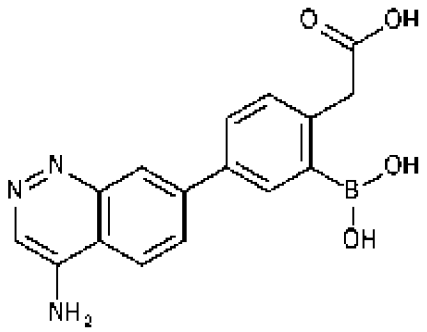
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (2 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 M раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и неочищенное вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ [CSH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм), градиент MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 3% до 99,9%]. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (16,1 мг, 0,042 ммоль, выход 23,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 2,71 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 8,10-8,14 (м, 1H и 1H от HCOOH), 8,32 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 9,18 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,50 мин, МС (ИЭР) m/z=335,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 126: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(6-оксопиперидин-3-ил)окси]фенил]бороновая кислота (126)



Палладия (II) диацетат (3,68 мг, 0,020 ммоль), 5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]пиперидин-2-он (170,0 мг, 0,330 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,62 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (96,44 мг, 0,980 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (249,54 мг, 0,980 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,2 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили MeOH и этот раствор загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением 10 мг частично очищенного продукта. Этот материал дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% NH_4OH) в воде (+0,1% NH_4OH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(6-оксопиперидин-3-ил)оксифенил]бороновой кислоты (3,5 мг, 0,009 ммоль, выход 2,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,92-2,08 (м, 2H), 2,09-2,20 (м, 2H), 3,25- 3,48 (м, 2H вместе с сигналом от воды), 4,84-4,96 (м, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,24 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,73 (дд, J=8,75, 1,78 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,24, 1,74 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,01-8,10 (ушир. с, 2H), 8,12 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=379,2 $[M+H]^+$.

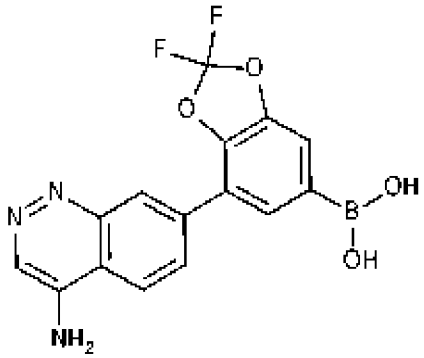
ПРИМЕР 127: 2-[4-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-(дигидроксиборанил)фенил]уксусная кислота (127)



Стадия 1: Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,93 г, 2,2 ммоль), трет-бутил-2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}ацетата (0,89 г, 2,2 ммоль), дигидрофосфат калия (299,4 мг, 2,2 ммоль) и трикалийфосфата (933,99 мг, 4,4 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и воде (8 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (143,83 мг, 0,220 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 4 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением неочищенного трет-бутил-2- [4- (4- {[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}циннолин- 7-ил)- 2- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил-3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.02,6]декан- 4- ил]фенил]ацетата (730 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. Чистота методом ЖХ-МС составляла ~62%. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,19 мин, МС (ИЭР) m/z=664,3 [M+H]+.

Стадия 2: Материал стадии 1 растворяли в DCM (6 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный таким образом остаток подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ [условия первой очистки (CSH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм), градиент MeCN в воде (+0,1% HCOOH) от 3% до 99,9%; условия второй очистки Kinetex 1,7 мкм EVO C18 100A (2,1×50 мм, 1,7 мкм), градиент MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония, доведенном до pH 10 аммиаком от 3% до 99,9%). Соответствующие фракции лиофилизировали с получением 2-[4-(4-аминоциннолин-7-ил)-2-борфенил]уксусной кислоты с частичным образованием соли в виде ее аммонийной соли (15,5 мг, 0,048 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 3,79 (с, 2H), 7,31 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,93-8,21 (м, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,95 Гц, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,86 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=324,1 $[M+H]^+$.

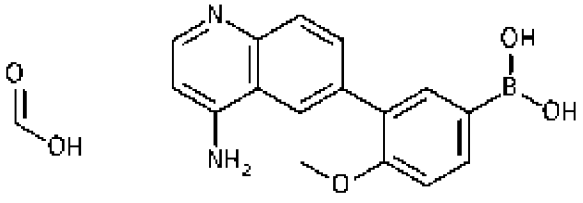
ПРИМЕР 128: [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил]бороновая кислота (128)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,62 мг, 0,020 ммоль), 7-(6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (200 мг, 0,410 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,7 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (121,19 мг, 1,23 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (313,59 мг, 1,23 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1), затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30% с получением частично чистого продукта. Этот материал дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 11 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% гидроксида аммония) от 5% до 85%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил]бороновой кислоты (31 мг, 0,090 ммоль, выход 21,82%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +2 капли TFA) δ 7,80 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,92, 1,82 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,61 (д, J=8,96 Гц, 1H), 9,83 (с, 1H), 9,99 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ -48,74. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=346,08 $[M+H]^+$.

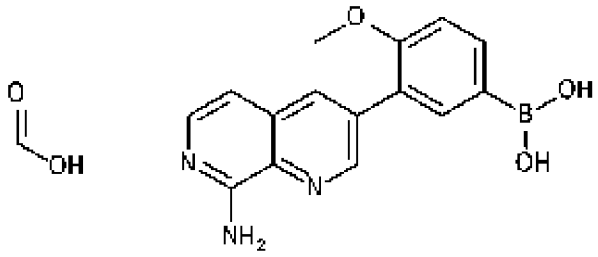
ПРИМЕР 129: соль [3-(4-аминохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (129)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (14,16 мг, 0,060 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амин (590,0 мг, 1,26 ммоль), ацетат калия (371,45 мг, 3,78 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (961,14 мг, 3,78 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (34 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали всю ночь при 75°C. Реакция не была завершена, поэтому добавляли дополнительное количество палладия (II) диацетата (3,54 мг, 0,015 ммоль), ацетата калия (92,94 мг, 0,95 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (240,28 мг, 0,95 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C еще 4 часа. Реакционную смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=527,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (20 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминохинолин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (53,6 мг, 0,158 ммоль, выход 12,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 3,79 (д, J=1,54 Гц, 3H), 6,78 (д, J=6,82 Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 1H), 7,82-7,91 (м, 3H), 8,04-8,13 (м, 2H), 8,33-8,42 (м, 1H), 8,48 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,91 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,44 мин, МС (ИЭР) m/z=295,1 $[M+H]^+$.

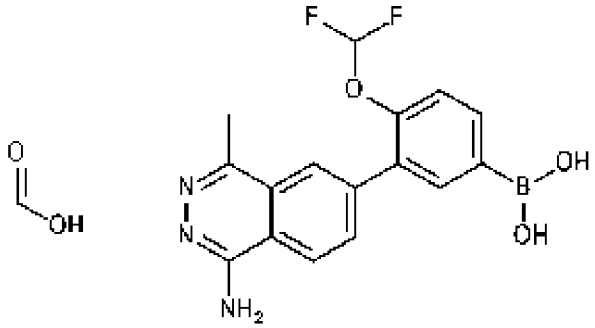
ПРИМЕР 130: соль [3-(8-амино-1,7-нафтиридин-3-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (130)



Палладия (II) диацетат (4,12 мг, 0,020 ммоль), 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амин (160,0 мг, 0,370 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,0 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (108,07 мг, 1,1 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (279,63 мг, 1,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до

комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(8-амино-1,7-нафтиридин-3-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (87 мг, 0,255 ммоль, выход 68,91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,90 (ушир. с, 2H), 6,97 (д, J=5,73 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,84-7,92 (м, 3H), 8,02 (ушир, с, 2H), 8,15 (с, 1H от HCOOH), 8,20 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,11 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=296,2 $[M+H]^+$.

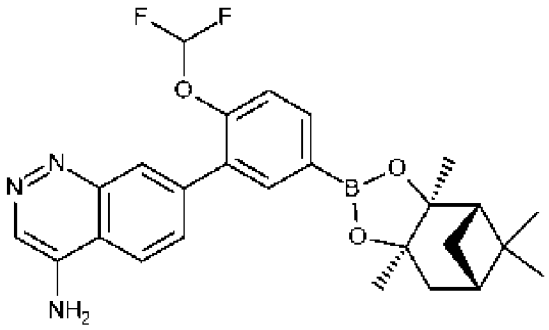
ПРИМЕР 131: соль [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (131)



Палладия (II) диацетат (2,31 мг, 0,010 ммоль), 6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (100,0 мг, 0,210 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (7,85 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (60,59 мг, 0,620 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (156,78 мг, 0,620 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,2 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX (10 г) и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN

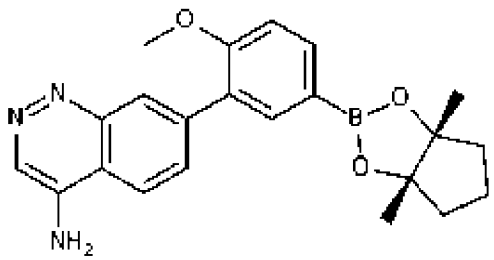
(+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (31 мг, 0,079 ммоль, выход 37,61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,74 (с, 3H), 7,32 (т, J=73,56 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,24, 1,71 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,70 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,26 (дд, J=8,52, 1,71 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,55 Гц, 1H), 9,16 (ушир. с, 2H).

ПРИМЕР 132: 7-[2-(дифторметокси)-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,6,9,9-тетраметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (132)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (60,0 мг, 0,180 ммоль) и (1S,3R,4S,5S)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (32,73 мг, 0,180 ммоль) в THF (1,9 мл) перемешивали всю ночь при 50°C, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) в течение двух часов, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили в сушильном шкафу при 50°C с получением 7- [2- (дифторметокси)- 5- [(1S,2S,6R,8S)-2,6,9,9- тетраметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4-ил]фенил]циннолин- 4- амина (58,2 мг, 0,121 ммоль, выход 67,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,30 (д, J=10,78 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,06 (т, J=5,61 Гц, 1H), 2,13-2,22 (м, 1H), 2,29 (дд, J=14,75, 4,18 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,30 (т, J=73,73 Гц, 1 H), 7,39 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,58, 1,76, 1H), 7,78-7,82 (с, 2H), 8,09 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=480,4 $[M+H]^+$.

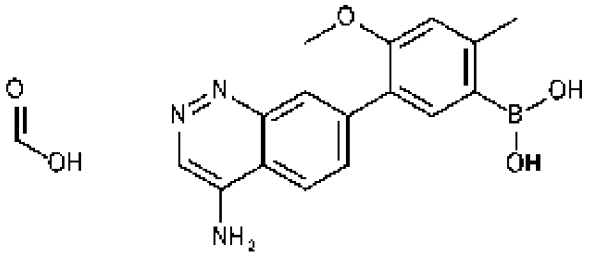
ПРИМЕР 133: 7-{5-[(3aR,6aS)-3a,6a-диметил-гексагидроциклопента[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил]-2-метоксифенил}циннолин-4-амин (133)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0

мг, 0,170 ммоль) и (1R,2S)-1,2-диметилциклопентан-1,2-диола (22,06 мг, 0,170 ммоль) в THF (2,4 мл) перемешивали всю ночь при 45°C, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2,5 мл) в течение одного часа, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили в сушильном шкафу при 50°C с получением 7-{5-[(3aR,6aS)-3a,6a-диметил-гексагидроциклопента[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил]-2-метоксифенил}циннолин-4-амина (54,3 мг, 0,139 ммоль, выход 82,33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,37 (с, 6H), 1,49-1,70 (м, 4H), 1,96 (дд, J=12,32, 5,06 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,73 (дд, J=8,14, 1,76 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,76 мин, МС (ИЭР) m/z=390,3 $[M+H]^+$.

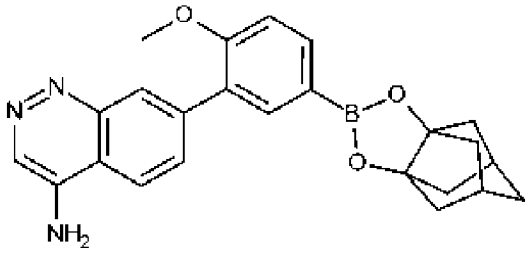
ПРИМЕР 134: соль [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (134)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (8,36 мг, 0,040 ммоль), 7-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (335,0 мг, 0,740 ммоль), ацетат калия (219,21 мг, 2,23 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (567,22 мг, 2,23 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12,5 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали всю ночь при 95°C. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=542,4 [M+H]+.

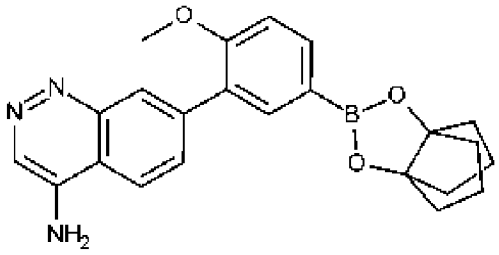
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (8 мл) и трифторуксусной кислоте (6,5 мл) и перемешивали в течение семи часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (20 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 M раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и концентрировали с получением соли [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-метилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (19 мг, 0,053 ммоль, выход 7,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 2,53 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,97-7,01 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,88-8,06 (м, 2H), 8,11 (с, 1H от HCOOH), 8,39-8,47 (м, 2H), 9,64 (ушир. с, 1H), 9,79 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=310,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 135: 7-(5-{2,4-диокса-3-боратетрацикло[5.3.1.1^{5,9}.0^{1,5}]додекан-3-ил}-2-метоксифенил)циннолин-4-амин (135)



Суспензию [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (30,0 мг, 0,100 ммоль) и трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан- 3,7- диол (20,38 мг, 0,130 ммоль) в THF (2,5 мл) перемешивали всю ночь при 50°C, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (3 мл) в течение четырех часов, растворитель сливали и твердый остаток собирали и сушили с получением 7- (5- {2,4- диокса- 3- боратетрацикло[5.3.1.1^{5,9}.0^{1,5}]додекан- 3- ил}- 2- метоксифенил)циннолин- 4- амина (15,9 мг, 0,038 ммоль, выход 37,84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,49 (ушир. с, 2H), 1,95 (д, J=10,56 Гц, 4H), 2,09 (д, J=10,12 Гц, 4H), 2,47-2,49 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,19 (с, 2H), 7,23 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,69, 1,65 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,54 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,25, 1,65 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,21 (д, J 8,80 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=296,2 [пик, отвечающий соответствующей бороновой кислоте, образующейся при гидролизе in situ, M+H]$^+$.

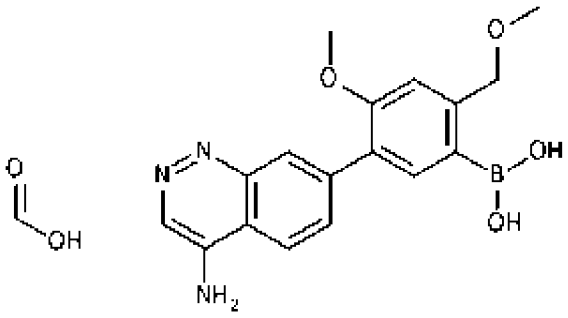
ПРИМЕР 136: 7- {2- метокси- 5- [(1s,5s)- 2,4- диокса- 3- боратрицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан- 3-ил]фенил}циннолин- 4- амин (136)



Смесь [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (25 мг, 0,080 ммоль) и 1,2,3,4,5,6-гексагидропенталин-3a,6a-диола (40,16 мг, 0,080 ммоль) в THF (1,25 мл) перемешивали при 45°C в течение 48 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж сначала элюировали MeOH, а затем 2 M метанольным раствором NH_3 с элюированием боронового сложноэфирного продукта. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением 7- {2- метокси- 5- [(1s,5s)- 2,4- диокса- 3- боратрицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан- 3-ил]фенил}циннолин- 4-

амина (7,17 мг, 0,018 ммоль, выход 21,09%) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,62-1,91 (м, 8H), 1,99-2,08 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 4,76 (с, 2H), 7,05 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,74 Гц, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H), 7,94 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=402,29 $[M+H]^+$.

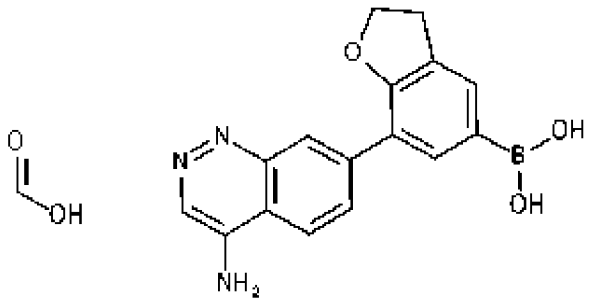
ПРИМЕР 137: соль [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-(метоксиметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (137)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,91 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (210,0 мг, 0,440 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,69 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (128,82 мг, 1,31 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (333,32 мг, 1,31 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30% с получением соли [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метокси-2-(метоксиметил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (7,05 мг, 0,018 ммоль, выход 4,1%) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,37 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,69 (с, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,99 (дд, J=8,87, 1,65 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,13 (с, 0,59 H от HCOOH), 8,45-8,49 (м, 2H), 9,69 (с, 1H), 9,83 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=340,19 $[M+H]^+$.

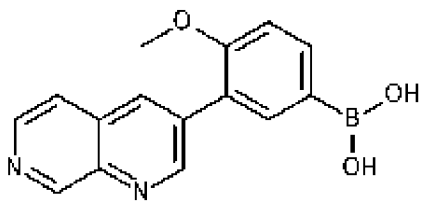
ПРИМЕР 138: соль [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (138)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,63 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (145,0 мг, 0,320 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (12,35 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (95,31 мг, 0,970 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (246,62 мг, 0,970 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30% с получением соли [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (43 мг, 0,122 ммоль, выход 37,61%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,30 (т, J=8,72 Гц, 2H), 4,72 (т, J=8,76 Гц, 2H), 7,79 (д, J=1,23 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,28 Гц, 1H), 8,13 (с, 0,86 H от HCOOH), 8,19 (дд, J=9,02, 1,69 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,61 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,51 (д, J=9,01 Гц, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,84 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,45 мин, МС (ИЭР) m/z=308,12 $[M+H]^+$.

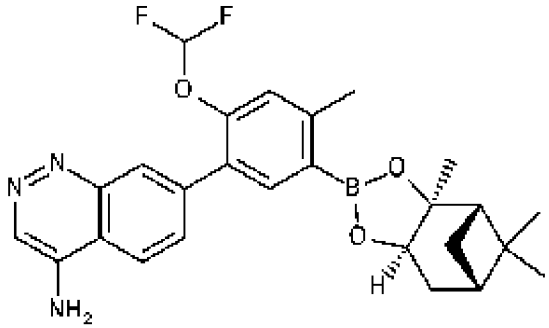
ПРИМЕР 139: [4-метокси-3-(1,7-нафтиридин-3-ил)фенил]бороновая кислота (139)



Палладия (II) диацетат (0,83 мг, 0,004 ммоль), 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,7-нафтиридин (20,0 мг, 0,070 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (2,82 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (21,75 мг, 0,220 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан

(56,28 мг, 0,220 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,8 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 1 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 6 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [4-метокси-3-(1,7-нафтиридин-3-ил)фенил]бороновой кислоты (7,5 мг, 0,027 ммоль, выход 36,24%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,87 (с, 3H), 7,21 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,89-7,98 (м, 3H), 8,01 (с, 2H), 8,50 (дд, J=2,14, 0,85 Гц, 1H), 8,64 (д, J=5,56 Гц, 1H), 9,20 (д, J=2,13 Гц, 1H), 9,42 (д, J=0,97 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=281,2 $[M+H]^+$.

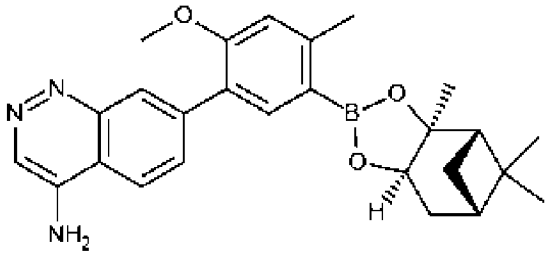
ПРИМЕР 140: 7-[2-(дифторметокси)-4-метил-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин (140)



7-[2-(Дифторметокси)-4-метил-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]-N- [(2,4- диметоксифенил)метил]циннолин-4- амин (850,0 мг, 1,35 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), затем загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали дважды колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 7- [2- (дифторметокси)- 4- метил- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9-триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4-амина (38 мг, 0,079 ммоль, выход 5,871%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (с, 3H), 1,12 (д, J=10,64 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,77-2,00 (м, 2H), 2,09 (т, J=5,46 Гц, 1H), 2,18-2,31 (м, 1H), 2,35-2,44 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 4,55 (дд, J=8,70, 1,89 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,28 (т, J=73,69 Гц, 1H), 7,65

(дд, J=8,78, 1,80 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,69 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=480,3 $[M+H]^+$.

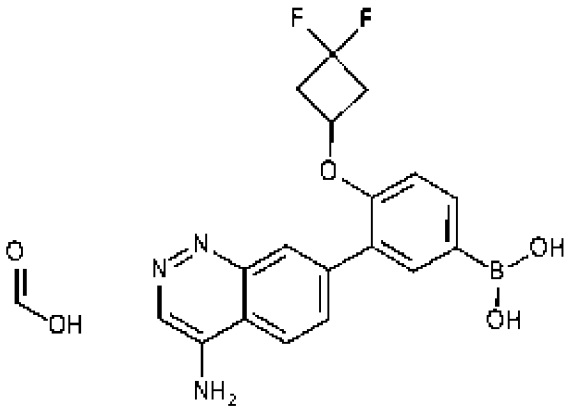
ПРИМЕР 141: 7-{2-метокси-4-метил-5-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил}циннолин-4-амин (141)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (6,43 мг, 0,030 ммоль), 7-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (280,0 мг, 0,570 ммоль), ацетат калия (168,57 мг, 1,72 ммоль) и бис[(+)-пинандиолято]дибор (615,06 мг, 1,72 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали всю ночь при 85°C. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали и концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,12 мин, МС (ИЭР) m/z=594,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (6 мл) и трифторуксусной кислоте (6 мл) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в MeOH, затем загружали в картридж SCX (20 г). Картридж промывали MeOH и элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 60%. Соответствующие фракции концентрировали с получением частично очищенного продукта (16 мг), который подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (CSH C18 (100×30 мм), 3 мкм, градиент MeCN в воде (+0,1% HCOOH) от 43% до 45% за 10 мин, поток 40 мл/мин). Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением 7- {2- метокси- 4- метил- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9-триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил}циннолин- 4-амина (6,4 мг, 0,014 ммоль, выход 0,659%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (с, 3H), 1,11 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,81-1,88 (м, 1H), 1,89-1,94 (м, 1H), 2,08 (т, J=5,5 Гц, 1H), 2,17-2,29 (м, 1H), 2,37-2,43 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,51 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,66 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=444,3 $[M+H]^+$.

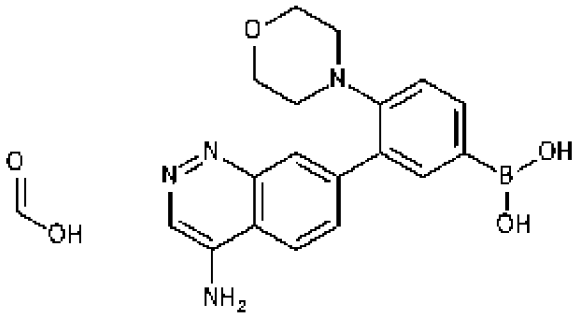
ПРИМЕР 142: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (142)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,33 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)оксифенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (152,0 мг, 0,300 ммоль), ацетат калия (87,41 мг, 0,890 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (226,19 мг, 0,890 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 95°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=604,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) и перемешивали в течение четырех часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Соответствующие фракции концентрировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(3,3-дифторциклобутил)оксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (83 мг, 0,199 ммоль, выход 66,3%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 2,66-2,79 (м, 2H), 3,19-3,32 (м, 2H), 4,84-4,94 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,25, 1,65 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,80, 1,54 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H от HCOOH), 8,46-8,52 (м, 2H), 9,71 (ушир. с, 1H), 9,83 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=372,2 $[M+H]^+$.

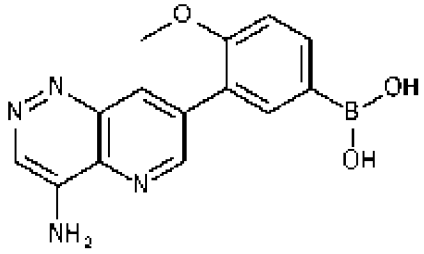
ПРИМЕР 143: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(морфолин-4-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (143)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,29 мг, 0,010 ммоль), 7-(5-хлор-2-морфолин-4-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (100,0 мг, 0,200 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (7,77 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (59,97 мг, 0,610 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (155,16 мг, 0,610 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (10 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1), затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30% с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-морфолин-4-илфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (24 мг, 0,061 ммоль, выход 33,93%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,80 (т, J=4,56 Гц, 4H), 3,45-3,56 (м, 4H), 7,14 (д, J=8,07 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,60 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,08, 1,63 Гц, 1H), 8,08-8,19 (м, 2H+1H HCOOH), 8,43-8,50 (м, 2H), 9,68 (с, 1H), 9,79 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=351,20 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 144: (3-{4-аминопиридо[3,2-c]пиридазин-7-ил}-4-метоксифенил)бороновая кислота (144)



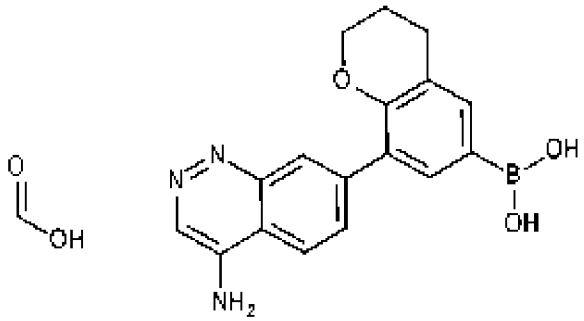
Стадия 1: Смесь 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина (54,0 мг, 0,110 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (86,63

мг, 0,340 ммоль) и ацетата калия (33,48 мг, 0,340 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (4,34 мг, 0,010 ммоль) и палладия диацетат (1,28 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Затем добавляли дополнительное количество 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (43,32 мг, 0,170 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (2,17 мг, 0,005 ммоль) и палладия диацетата (0,64 мг, 0,005 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C еще 15 часов. СВЭЖХ-МС показывал, что все еще присутствовало значительное количество непрореагировавшего 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина.
Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл), добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (86,63 мг, 0,340 ммоль) и ацетат калия (33,48 мг, 0,340 ммоль) и смесь дезоксигенировали в течение 10 минут в атмосфере аргона. Затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (4,34 мг, 0,010 ммоль) и палладия диацетат (1,28 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в течение 24 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=529,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (1 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), затем загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH/H_2O (9:1), а затем элюировали 7 M раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 70/30% объем/объем). Соответствующие фракции собирали и концентрировали в вакууме, затем твердый остаток растворяли в MeCN/воде и лиофилизировали с получением [3-(4-аминопиридо[3,2-c]пиридазин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (2,1 мг, 0,007 ммоль, выход 6,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+3 капли TFA) δ 3,88 (с, 3H), 7,23 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,89-8,07 (м, 2H), 8,35 (д, J=1,91 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,23 (д, J=1,89 Гц, 1H), 9,83 (с, 1H), 9,99 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,42 мин, МС (ИЭР) m/z=297,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 145: соль [8-(4-аминоциннолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-

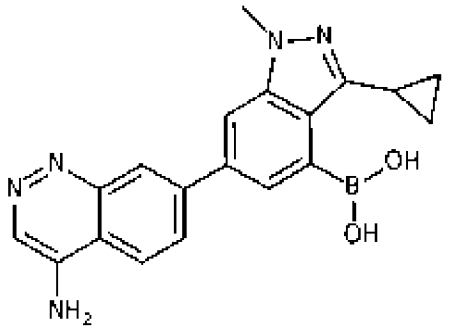
ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (145)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,19 мг, 0,010 ммоль), 7-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-8-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (90,0 мг, 0,190 ммоль), ацетат калия (57,36 мг, 0,580 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (7,43 мг, 0,020 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (148,43 мг, 0,580 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 95°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=554,4 $[M+H]^+$.

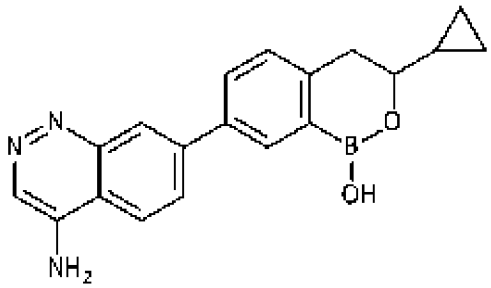
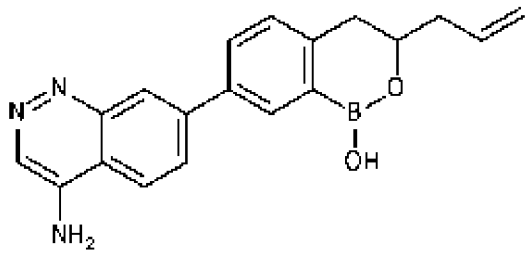
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали в течение семи часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г+12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 15%. Соответствующие фракции собирали и концентрировали с получением соли [8-(4-аминоциннолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (27 мг, 0,074 ммоль, выход 38,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 1,95-2,04 (м, 2H), 2,86 (т, J=6,38 Гц, 2H), 4,19-4,28 (т, J=4,80 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,32 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,80, 1,54 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H от HCOOH), 8,44-8,49 (м, 2H), 9,68 (ушир. с, 1H), 9,83 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=322,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 146: [6-(4-аминоциннолин-7-ил)-3-циклопропил-1-метил-1H-индазол-4-ил]бороновая кислота (146)



Палладия (II) диацетат (1,8 мг, 0,010 ммоль), 7-(4-хлор-3-циклопропил-1-метилиндазол-6-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (80,0 мг, 0,160 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,1 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (47,11 мг, 0,480 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (121,89 мг, 0,480 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,6 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 10%. Соответствующие фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем). Соответствующие фракции собирали и концентрировали с получением [6-(4-аминоциннолин-7-ил)-3-циклопропил-1-метилиндазол-4-ил]бороновой кислоты (3 мг, 0,008 ммоль, выход 5%) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 0,86-0,98 (м, 4H), 2,52-2,57 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 7,61 (д, J=1,58 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,60 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,92, 1,70 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,58 (д, J=8,95 Гц, 1H), 9,74 (ушир. с, 1H), 9,90 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,45 мин, МС (ИЭР) m/z=360,24 $[M+H]^+$.

ПРИМЕРЫ 147 и 148: 7-(3-циклопропил-1-гидрокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амин (147) и 7-(1-гидрокси-3-проп-2-енил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амин (148)

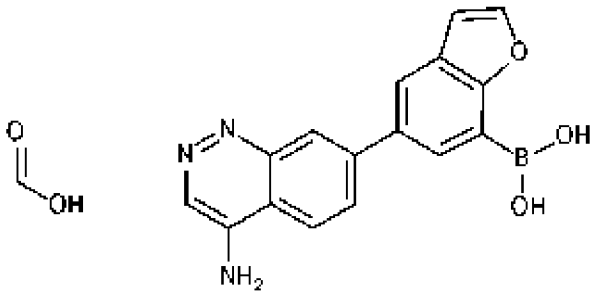
Стадия 1: Смесь трет-бутил(2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}-1-циклопропилэтокси)диметилсилана (220,04 мг, 0,450 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (189,59 мг, 0,450 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (450,0 мкл, 0,900 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (29,42 мг, 0,050 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH и фильтрат выпаривали в вакууме.ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,51 мин, МС (ИЭР) m/z=748,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в трифторуксусной кислоте (2,5 мл) и DCM (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем его выпаривали в вакууме.Остаток переносили в MeOH и загружали в картридж SCX (5 г), который промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 35%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением 14 мг белого твердого вещества, которое подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (xBridge C18 (30×100 мм, 3 мкм), градиент MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната натрия, доведенном до pH 10 аммиаком, от 30,0% до 35,0%.Два разных пика продукта собирали и соответствующие фракции из каждого пика лиофилизировали отдельно с получением 7-(3-циклопропил-1-гидрокси-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (4 мг, 0,012 ммоль, выход 2,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,25-0,44 (м, 2H), 0,44-0,58 (м, 2H), 1,07 (дтд, J=13,03, 8,21, 4,87 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=16,13, 9,84 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=16,11, 3,72 Гц, 1H), 3,53 (ддд, J=9,66, 8,04, 3,74 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,38 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,86-7,96 (м, 2H), 8,18 (д, J=2,12 Гц, 1H), 8,24-8,34 (м, 2H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,65 мин, МС (ИЭР) m/z=332,3 $[M+H]^+$.

и 7-(1-гидрокси-3-проп-2-енил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (7 мг, 0,021 ммоль, выход 4,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,35-2,45 (м, 2H), 2,81 (дд, J=16,13, 10,20 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=16,23, 3,46 Гц, 1H), 4,24 (дтд, J=9,84, 6,22, 3,55 Гц, 1H), 5,03-5,23 (м, 2H), 5,93 (ддт, J=17,11, 10,26, 6,96 Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 7,36 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,83-8,00 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,13 Гц, 1H),

8,26-8,34 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,66 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=332,2 $[M+H]^+$.

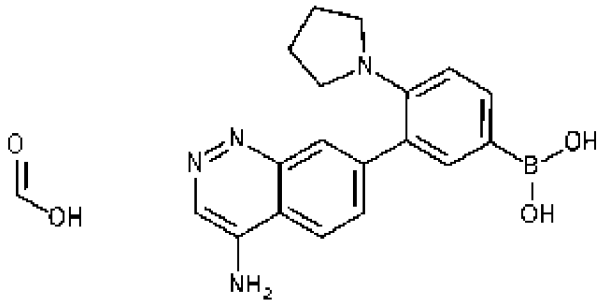
ПРИМЕР 149: соль [5-(4-аминоциннолин-7-ил)-1-бензофуран-7-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (149)



Стадия 1: Палладия (II) диацетат (2,77 мг, 0,010 ммоль), 7-(7-хлор-1-бензофуран-5-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (110,0 мг, 0,250 ммоль), ацетат калия (72,63 мг, 0,740 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (9,41 мг, 0,020 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (187,93 мг, 0,740 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,11 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 95°C в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=538,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл), перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS силикагель, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 15%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и концентрировали с получением соли 5-(4-аминоциннолин-7-ил)-1-бензофуран-7-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (3,7 мг, 0,011 ммоль, выход 4,4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+капли TFA) δ 7,06 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,42 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H от HCOOH), 8,20 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=9,02, 1,54 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,87 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,46 мин, МС (ИЭР) m/z=306,1 $[M+H]^+$.

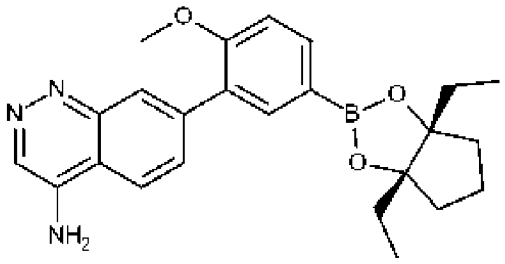
ПРИМЕР 150: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(пирролидин-1-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (150)



Стадия 1: Смесь 7- [5- хлор- 2- (пирролидин- 1-ил)фенил]- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амина (79,0 мг, 0,170 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (126,71 мг, 0,500 ммоль) и ацетата калия (48,97 мг, 0,500 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,34 мг, 0,010 ммоль) и палладия (II) диацетат (1,87 мг, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Затем добавляли дополнительное количество 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (63,36 мг, 0,250 ммоль), ацетат калия (24,49 мг, 0,250 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (3,17 мг, 0,005 ммоль) и палладия (II) диацетат (0,94 мг, 0,005 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=567,4 $[M+H]^+$.

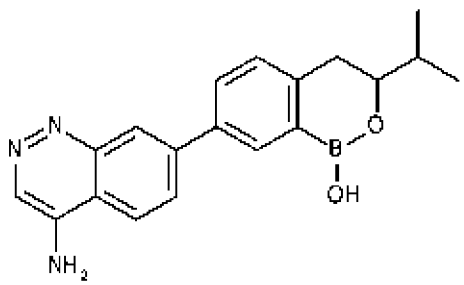
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и DCM (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, затем добавляли дополнительно трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в MeOH/воду (9:1) и раствор загружали в картридж SCX (10 г), который промывали MeOH/водой, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 30%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3- (4-аминоциннолин- 7-ил)- 4- (пирролидин- 1-ил)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (12 мг, 0,032 ммоль, выход 4,705%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 1,69-1,77 (м, 4H), 2,92-2,99 (м, 4H), 6,96 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,54 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,40, 1,62 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,34 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,79, 1,47 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H от HCOOH), 8,42 (д, J=8,76 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,76 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=335,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 151: 7-{5-[(3aR,6aS)-3a,6a-диэтилгексагидроциклопента[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил]-2-метоксифенил}циннолин-4-амин (151)

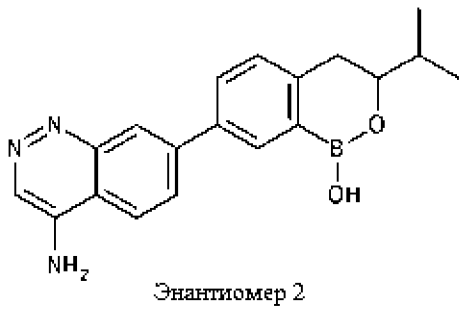


Смесь [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (50,0 мг, 0,170 ммоль) и 1,2-диэтилциклопентан-1,2-диола (32,77 мг, 0,190 ммоль) в THF (2,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов, затем добавляли MeOH (500 мкл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в диэтиловом эфире (2,5 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением 7- {5- [(3aR,6aS)- 3a,6a-диэтилгексагидроциклопента[d][1,3,2]диоксаборол- 2- ил]- 2- метоксифенил}циннолин-4- амина (50 мг, 0,120 ммоль, выход 70,71%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04 (т, J=7,28 Гц, 6H), 1,40-1,63 (м, 6H), 1,64-1,79 (м, 2H), 1,93-2,00 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,18 (с, 2H), 7,20 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,21, 1,68 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=418,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 152 и 153: 7-(4-аминоциннолин-7-ил)-3-(пропан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-2,1-бензоксаборинин-1-ол, энантиомер 1 (152) и энантиомер 2 (153)



Энантиомер 1



Энантиомер 2

Стадия 1: Раствор трет-бутил[(1- {4- хлор- 2- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил-3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан- 4- ил]фенил}- 3- метилбутан- 2- ил)окси]диметилсилана (131,11 мг, 0,270 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (125,0 мг, 0,300 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (296,7 мкл, 0,590 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (19,4 мг, 0,030 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

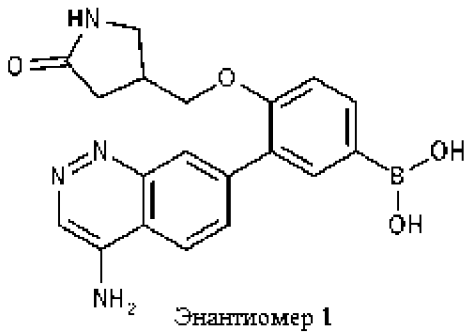
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоты (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю

ночь и летучие вещества выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak OD-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем). Фракции, содержащие два отдельных энантиомера, собирали отдельно и лиофилизировали с получением 7-(1-гидрокси-3-пропан-2-ил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина, энантиомер 1 (3,12 мг, 0,009 ммоль, выход 3,156%), в виде белого твердого вещества и 7-(1-гидрокси-3-пропан-2-ил-3,4-дигидро-2,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина, энантиомер 2 (3,55 мг, 0,011 ммоль, выход 3,591%), в виде белого твердого вещества.

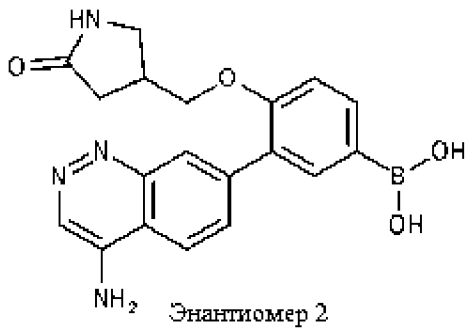
Характеристика энантиомера 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (д, J=6,74 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,70 Гц, 3H), 1,77-1,88 (м, 1H), 2,74-2,95 (м, 2H), 3,89 (ддд, J=10,23, 6,27, 3,74 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,39 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,88-7,97 (м, 2H), 8,23 (д, J=2,11 Гц, 1H), 8,26-8,32 (м, 2H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=334,19 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak OD-H (25×0,46 см), 5 мкм, Подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем, скорость потока 1,0 мл/мин, Энантиомер 1=100% область/область методом УФ (12,6 мин) Энантиомер 2 не обнаружен.

Характеристика энантиомера 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (д, J=6,74 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,70 Гц, 3H), 1,77-1,88 (м, 1H), 2,74-2,95 (м, 2H), 3,81-3,94 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,39 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,88-7,97 (м, 2H), 8,23 (д, J=2,11 Гц, 1H), 8,26-8,32 (м, 2H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=334,18 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak OD-H (25×0,46 см), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 85/15% объем/объем, скорость потока 1,0 мл/мин, Энантиомер 1=1,3% область/область методом УФ (12,6 мин) Энантиомер 2=98,7% область/область методом УФ (15,4 мин).

ПРИМЕР 154 и 155: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(5-оксопирролидин-3-ил)метокси]фенил]бороновая кислота, энантиомер 1 (154) и энантиомер 2 (155)



Энантиомер 1



Энантиомер 2

Палладия (II) диацетат (3,89 мг, 0,020 ммоль), 4-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]пирролидин-2-он (180,0 мг,

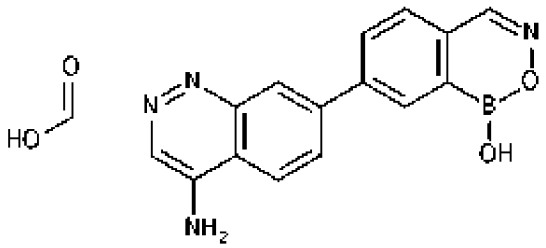
0,350 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,53 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (102,11 мг, 1,04 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (264,22 мг, 1,04 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,468 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ (xBridge C18 (30×100 мм, 3 мкм), градиент MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната натрия, доведенном до pH 10 аммиаком, от 10,0% до 30,0% за 10 мин; поток: 40,00 мл/мин). Соответствующие фракции собирали и выпаривали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 70/30% объем/объем). Фракции, содержащие два отдельных энантиомера, собирали отдельно и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(5-оксопирролидин-3-ил)метокси]фенил]бороновой кислоты, энантиомера 1 (3,7 мг, 0,010 ммоль, выход 2,85%), в виде белого твердого вещества и [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-[(5-оксопирролидин-3-ил)метокси]фенил]бороновой кислоты, энантиомера 2 (3,9 мг, 0,011 ммоль, выход 3,14%), в виде белого твердого вещества.

Характеристика энантиомера 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,02 (дд, J=16,65, 7,45 Гц, 1H), 2,22 (дд, J=16,63, 8,94 Гц, 1H), 2,70- 2,81 (м, 1H), 3,06 (дд, J=9,74, 6,12 Гц, 1H), 3,26-3,29 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,78, 1,77 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,25, 1,73 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 8,15 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,38 мин, МС (ИЭР) m/z=379,2 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 70/30% объем/объем, скорость потока 2,5 мл/мин, Энантиомер 1=98% область/область методом УФ (14,3 мин) Энантиомер 2=2% область/область методом УФ (20,3 мин).

Характеристика энантиомера 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,02 (дд, J=16,65, 7,45 Гц, 1H), 2,22 (дд, J=16,63, 8,94 Гц, 1H), 2,70- 2,81 (м, 1H), 3,06 (дд, J=9,74, 6,12 Гц, 1H), 3,26-3,29 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,78, 1,77 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,25, 1,73 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 8,15 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,38 мин, МС (ИЭР) m/z=379,2 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 88/12%

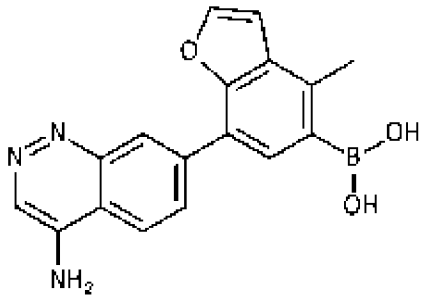
объем/объем, скорость потока 2,5 мл/мин, Энантиомер 1=9,5% область/область методом УФ (14,3 мин) Энантиомер 2=90,5% область/область методом УФ (20,3 мин).

ПРИМЕР 156: соль 7-(4-аминоциннолин-7-ил)-1H-2,3,1-бензоксаборинин-1-ола и муравьиной кислоты (156)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-7-(1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амин (27,0 мг, 0,060 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем ее концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×6 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Фракции, содержащие требуемое соединение концентрировали с получением соли 7-(1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина и муравьиной кислоты (4 мг, 0,012 ммоль, выход 19,41%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,71 (ушир. с, 2H), 7,94 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,06-8,10 (дд, J=8,80, 1,80 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H от HCOOH), 8,36 (дд, J=8,14, 1,98 Гц, 1H), 8,38-8,44 (м, 2H), 8,63 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 9,56 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=291,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 157: [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метил-1-бензофуран-5-ил]бороновая кислота (157)

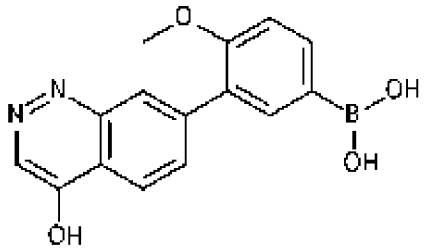


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,05 мг, 0,010 ммоль), 7-(5-хлор-4-метил-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (125,0 мг, 0,270 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,37 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (80,02 мг, 0,820 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (207,05 мг, 0,820 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,9 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ

A): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=552,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении.Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1) и загружали в картридж SCX (5 г). Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Основные фракции выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 30%. Соответствующие фракции собирали и концентрировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak IC (25×2,0 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 75/25% объем/объем). Соответствующие фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метил-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты (2,6 мг, 0,008 ммоль, выход 3,0%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,71 (с, 3H), 7,21 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=9,13, 1,65 Гц, 1H), 8,47-8,50 (м, 2H), 8,58 (д, J=9,02 Гц, 1H), 9,73 (ушир. с, 1H), 9,89 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,51 мин, МС (ИЭР) m/z=320,1 $[M+H]^+$.

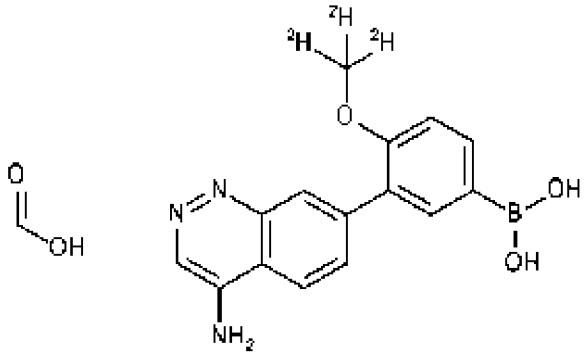
ПРИМЕР 158: [3-(4-гидроксициннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (158)



Неочищенную реакционную смесь из получения промежуточного соединения 19, начиная с 50 г 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше, охлаждали на ледяной бане и добавляли H_2O, что приводило к осаждению промежуточного соединения 19. Смесь перемешивали в течение 10 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Небольшую аликвоту остатка разводили MeOH и загружали в картридж SCX, который промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+ 0,1% HCOOH) в воде (+ 0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали. Извлеченное твердое вещество подвергали очистке полупрепаративной хиральной ВЭЖХ (MDAP

Waters с масс-спектрометрическим обнаружением (MS:ZQ2000), xBridge C18 (30×100 мм, 3 мкм), градиент MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония, доведенном до pH 10 аммиаком, от 10,0% до 30,0% за 10 мин, поток: 40,00 мл/мин). Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-гидроксициннолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (7 мг, 0,024 ммоль, выход 0,179%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,82 (с, 3H), 7,13 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,47, 1,43 Гц, 1H), 7,72-7,75 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,85-7,90 (м, 2H), 8,06 (д, J=8,48 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=297,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 159: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-($^2H_3$)метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (159)

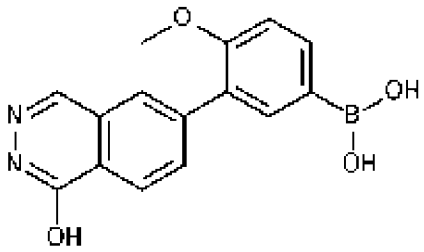


Стадия 1: Смесь 7- [5- хлор- 2- ($^2H_3$)метоксифенил]- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амина (690,0 мг, 1,57 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,2 г, 4,72 ммоль) и ацетата калия (462,84 мг, 4,72 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона. Добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (59,95 мг, 0,130 ммоль) и палладия (II) диацетат (17,65 мг, 0,080 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=531,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл) и смесь перемешивали в течение 24 часов, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/воде (9:1) и загружали в 2 картриджа SCX (10 г в каждый), каждый из которых промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции из обоих картриджей собирали и выпаривали при пониженном давлении.Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 60 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 35%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3- (4- аминоциннолин- 7-ил)- 4- ($^2H_3$)метоксифенил]бороновой кислоты в смеси с 6% соответствующего пинаколятного сложного эфира. Этот материал растворяли в MeOH/воде (9:1) и загружали в картридж

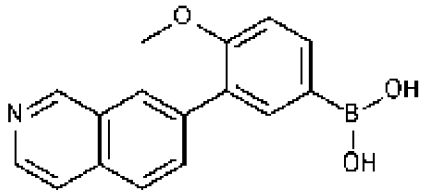
SCX (10 г), который промывали MeOH, а затем элюировали 7 М раствором аммиака в MeOH. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 35%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3- (4- аминоциннолин- 7-ил)- 4- ($^2H_3$)метоксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (122 мг, 0,355 ммоль, выход 22,61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+TFA) δ 7,12 (д, J=8,19 Гц, 1H), 7,84-7,95 (м, 3H), 8,01 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,39-8,49 (м, 2H), 9,60 (с, 1H), 9,75 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=299,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 160: [3-(1-гидроксифталазин-6-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (160)



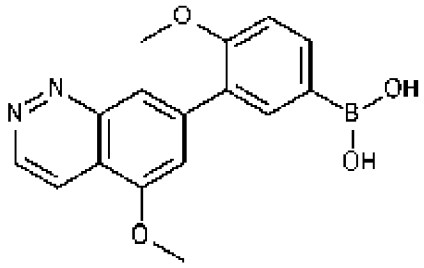
Палладия (II) диацетат (4,7 мг, 0,020 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксифенил)фталазин-1-ол (120,0 мг, 0,420 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (19,95 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (123,23 мг, 1,26 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (318,85 мг, 1,26 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,18 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующую фракцию собирали и лиофилизировали с получением [4-метокси-3-(1-оксо-2H-фталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты (9 мг, 0,030 ммоль, выход 7,14%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,82 (с, 3H), 7,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 2H), 7,96 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 3H), 8,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 12,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=297,5 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 161: [3-(изохинолин-7-ил)-4-метоксифенил]бороновая кислота (161)



Палладия (II) диацетат (8,24 мг, 0,040 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)изохинолин (198,0 мг, 0,730 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (34,99 мг, 0,070 ммоль), ацетат калия (216,12 мг, 2,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (559,23 мг, 2,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,561 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением (3-изохинолин-7-ил-4-метоксифенил)бороновой кислоты (36 мг, 0,129 ммоль, выход 17,57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,82 (с, 3H), 7,15 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,87-7,97 (м, 2H), 8,31 (д, J=8,71 Гц, 1H), 8,38 (дд, J=8,64, 1,72 Гц, 1H), 8,48 (д, J=6,43 Гц, 1H), 8,61-8,67 (м, 2H), 9,90 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,43 мин, МС (ИЭР) m/z=280,1 $[M+H]^+$.

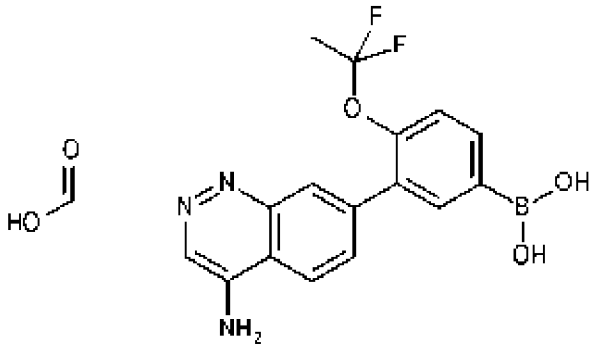
ПРИМЕР 162: [4-метокси-3-(5-метоксициннолин-7-ил)фенил]бороновая кислота (162)



Палладия (II) диацетат (4,11 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-метоксициннолин (110,0 мг, 0,370 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (13,95 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (107,69 мг, 1,1 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (278,65 мг, 1,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток

суспендировали в DCM (2,129 мл) и трифторуксусной кислоте (2,129 мл) и перемешивали всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1), затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [4-метокси-3-(5-метоксициннолин-7-ил)фенил]бороновой кислоты (3,5 мг, 0,011 ммоль, выход 3,086%) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,87 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 7,20 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,25, 1,69 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 9,43 (д, J=5,95 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,76 мин, МС (ИЭР) m/z=311,16 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 163: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1-дифторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (163)

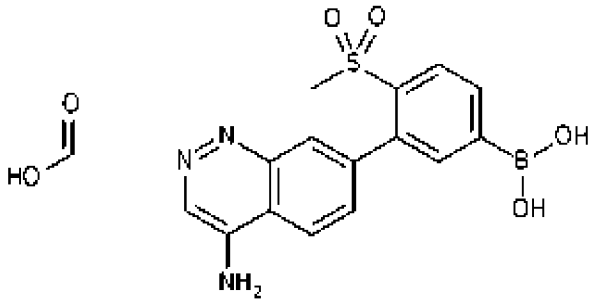


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,47 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(1,1-дифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (150,0 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,77 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (90,89 мг, 0,930 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (235,17 мг, 0,930 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 20%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1-дифторэтокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (23 мг, 0,059 ммоль, выход 19,0%) в виде белого твердого

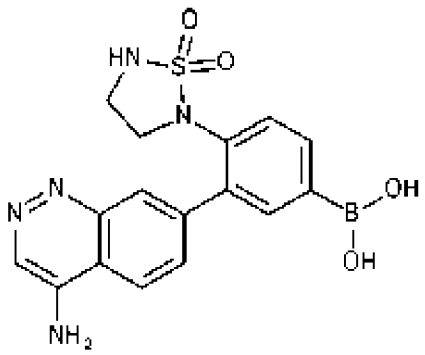
вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 1,83 (т, J=13,81 Гц, 3H), 7,45 (д, J=8,15 Гц, 1H), 7,90-8,00 (м, 3H), 8,03 (с, 1H), 8,13 (с, 0,73 H от HCOOH), 8,50 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,86 Гц, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,92 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=346,10 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 164: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метансульфонилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (164)



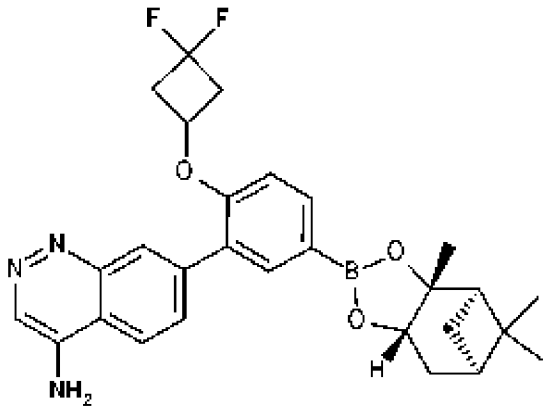
Палладия (II) диацетат (6,61 мг, 0,030 ммоль), 7-(5-хлор-2-метилсульфонилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (285,0 мг, 0,590 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (28,07 мг, 0,060 ммоль), ацетат калия (173,38 мг, 1,77 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (448,62 мг, 1,77 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,6 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 M раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-метилсульфонилфенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (55 мг, 0,141 ммоль, выход 23,89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,06 (с, 3H), 7,80-7,89 (м, 3H), 8,12 (с, 1H от HCOOH), 8,13-8,14 (м, 2H), 8,48 (д, J=8,71 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,83 (ушир. с, 1H), 9,96 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,33 мин, МС (ИЭР) m/z=343,39 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 165: [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)фенил]бороновая кислота (165)



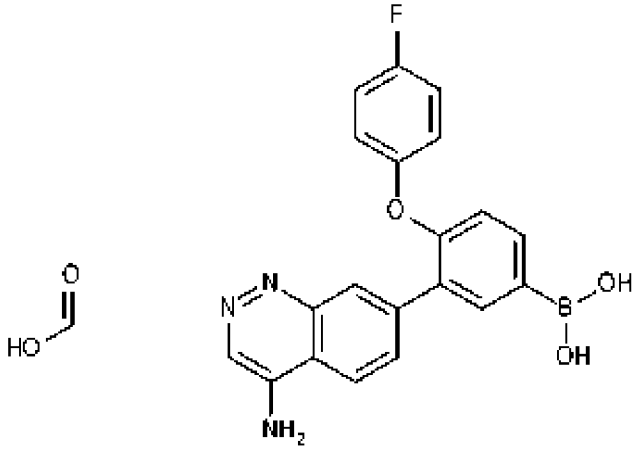
Палладия (II) диацетат (3,51 мг, 0,020 ммоль), трет-бутил-5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилат (196,0 мг, 0,310 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,92 мг, 0,031 ммоль), ацетат калия (92,16 мг, 0,940 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (238,48 мг, 0,940 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,13 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 25%. Соответствующие фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Этот остаток подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ [CSH C18 (30×100 мм, 3 мкм), градиент MeCN в воде (+0,1% HCOOH) от 3,0% до 20,0% за 10 мин, поток: 40,00 мл/мин]. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)фенил]бороновой кислоты (3,5 мг, 0,009 ммоль, выход 2,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 3,34 (т, J=6,41 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,41 Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,01 Гц, 1H), 7,89-8,00 (м, 4H), 8,46-8,49 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,85 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,3 мин, МС (ИЭР) m/z=386,18 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 166: 7-[2-(3,3-дифторциклобутокси)-5-[(1R,2R,6S,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан-4-ил]фенил]циннолин-4-амин; муравьиной кислоты (166)



Смесь соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(3,3-дифторциклобутил)оксифенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (38,0 мг, 0,090 ммоль) и (1R,3S,4R,5R)-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (15,51 мг, 0,090 ммоль) в THF (0,997 мл) перемешивали всю ночь при 50°C. Летучие вещества удаляли и неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением 7- [2- (3,3-дифторциклобутокси)- 5- [(1R,2R,6S,8R)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4-боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амина (33 мг, 0,065 ммоль, выход 71,69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 0,94 (с, 3H), 1,17-1,33 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,91-2,03 (м, 2H), 2,10-2,18 (м, 1H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,42-2,54 (м, 1H), 2,65-2,80 (м, 2H), 3,08-3,24 (м, 2H), 4,52 (д, J=8,47 Гц, 1H), пик для 1H при ~4,8 м.д., перекрытый пиком растворителя, 7,03 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,81-7,92 (м, 3H), 8,13-8,23 (м, 2H), 8,60 (с, 1H). ЖХ-МС (способ B): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=506,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 167: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4-фторфенокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (167)

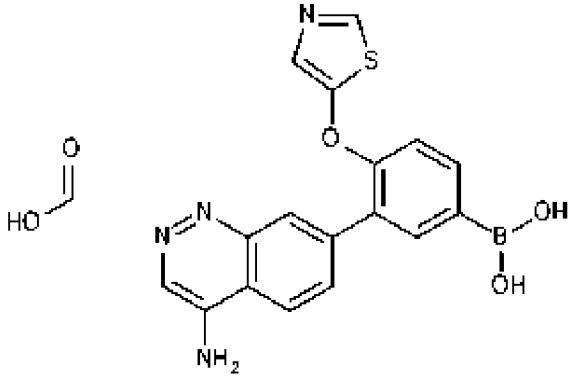


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (4,79 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(4-фторфенокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (220 мг, 0,430 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (20,33 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (125,54 мг, 1,28 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (324,83 мг, 1,28 ммоль) растворяли в 1,4-

диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоты (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 15%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4-фторфенокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (82,62 мг, 0,196 ммоль, выход 34,54%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 6,94 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,26, 1,66 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,88, 1,64 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,60 Гц, 1H), 8,13 (с, 0,76 H от HCOOH), 8,46-8,51 (м, 2H), 9,73 (с, 1H), 9,86 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,62 мин, МС (ИЭР) m/z=376,10 $[M+H]^+$.

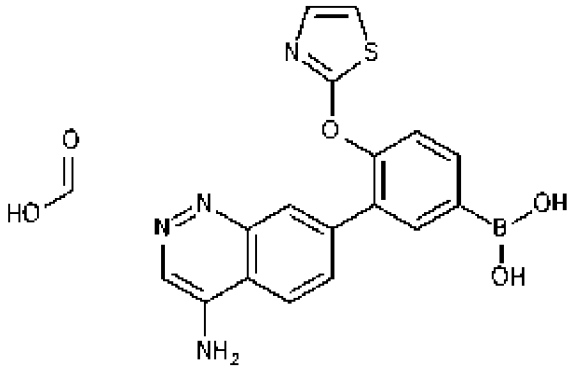
ПРИМЕР 168: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,3-тиазол-5-илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (168)



Палладия (II) диацетат (3,73 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-5-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (168,0 мг, 0,330 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,86 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (97,95 мг, 1 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (253,44 мг, 1 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтане (3,327 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме.

Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,3-тиазол-5-илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (25 мг, 0,061 ммоль, выход 18,48%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,20 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,58 (д, J=0,95 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,30, 1,67 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,85, 1,62 Гц, 1H), 8,06 (м, 2H), 8,10 (с, от HCOOH), 8,47 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,90 Гц, 1H), 8,74 (д, J=0,92 Гц, 1H), 9,74 (ушир. с, 1H), 9,88 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,45 мин, МС (ИЭР) m/z=365,12 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 169: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (169)

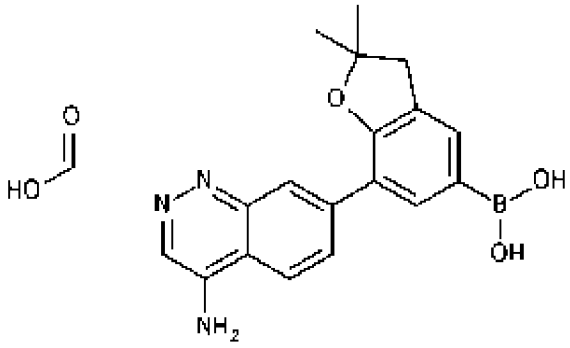


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,8 мг, 0,020 ммоль), 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (171 мг, 0,340 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,14 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (99,7 мг, 1,02 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (257,97 мг, 1,02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,88 мл). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали *в вакууме*.

Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в смеси DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоты (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж промывали MeOH/H_2O (9:1) и затем продукт элюировали из картриджа SCX с помощью 2 М раствора NH_3 в MeOH. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 12 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 15%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(1,3-тиазол-2-

илокси)фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (15 мг, 0,037 ммоль, выход 6,415%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 7,16 (д, J=3,89 Гц, 1H), 7,19 (д, J=3,86 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,19 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,87, 1,66 Гц, 1H), 7,98-8,03 (м, 2H), 8,10 (д, J=1,67 Гц, 1H), 8,13 (с, 0,59 H от HCOOH), 8,47 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,88 Гц, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,89 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,47 мин, МС (ИЭР) m/z=365,13 $[M+H]^+$.

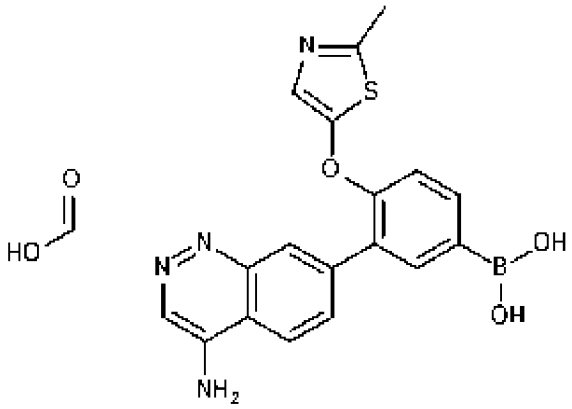
ПРИМЕР 170: соль [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (170)



Палладия (II) диацетат (3,66 мг, 0,020 ммоль), 7-(5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (155,0 мг, 0,330 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,52 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (95,88 мг, 0,980 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (248,09 мг, 0,980 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтане (3,069 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 минут N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%). Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [7-(4-аминоциннолин-7-ил)-2,2-диметил-3H-1-бензофуран-5-ил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (58 мг, 0,152 ммоль, выход 46,06%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,51 (с, 6H), 3,11 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,11 (с, от HCOOH), 8,16 (дд, J=8,85, 1,62 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,79 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,50 (д, J=9,00 Гц, 1H), 9,65 (ушир. с, 1H), 9,79 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,53 мин, МС (ИЭР) m/z=336,13 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 171: соль [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2-метилтиазол-5-ил)окси-

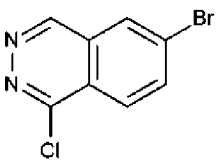
фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (171)



Палладия (II) диацетат (2,7 мг, 0,010 ммоль), 7-[5-хлор-2-(2-метилтиазол-5-ил)окси-фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (125,0 мг, 0,240 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,48 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (70,91 мг, 0,720 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (183,48 мг, 0,720 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтане (2,475 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/H_2O (9:1), загружали в картридж SCX и картридж оставляли стоять в течение 20 мин. Картридж затем промывали MeOH/H_2O (9:1) и элюировали 2 М раствором метанольного аммиака. Основные фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 12 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением соли [3-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(2-метилтиазол-5-ил)окси-фенил]бороновой кислоты и муравьиной кислоты (32 мг, 0,075 ммоль, выход 31,25%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+2 капли TFA) δ 2,57 (с, 3H), 7,22 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,29, 1,69 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,85, 1,63 Гц, 1H), 8,04-8,07 (м, 2H), 8,13 (с, от HCOOH), 8,49 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,88 Гц, 1H), 9,77 (ушир. с, 1H), 9,91 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,48 мин, МС (ИЭР) m/z=379,17 $[M+H]^+$.

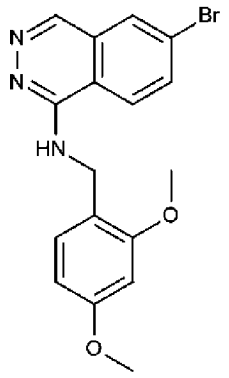
Пример 172: Получение приведенных в качестве примера промежуточных соединений.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1: 6-бром-1-хлорфталазин



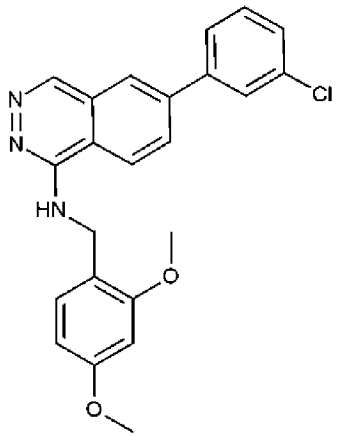
Раствор 6-бромфталазин-1(2H)-она (3,2 г, 14,22 ммоль) в фосфорном оксихлориде (20,8 мл, 222,47 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем фосфорный оксихлорид удаляли при пониженном давлении. Остаток охлаждали в ледяной бане, а затем гасили 2 н водным раствором NaOH до достижения основного pH. Полученное желтое твердое вещество отфильтровывали и промывали водой с получением 6-бром-1-хлорфталазина (3,15 г, 12,94 ммоль, выход 91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,87, 1,97 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,93 Гц, 1H), 9,68 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=243,09 и 245,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2: 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин



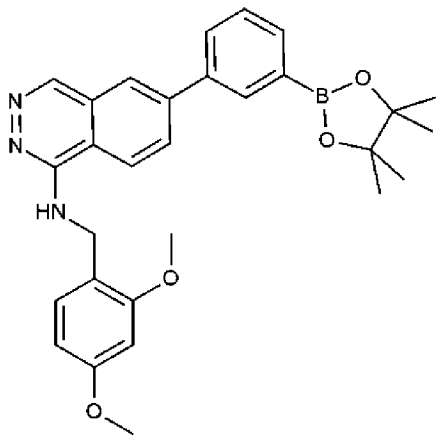
К раствору 6-бром-1-хлорфталазина (500 мг, 2,05 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,460 мл, 3,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOAc и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 10% до 70% с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (450 мг, 1,202 ммоль, выход 58,56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,52 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,39 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,84 (т, J=5,60 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,80, 2,06 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,04 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=374,07 и 376,03 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3: 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин



Смесь (3-хлорфенил)бороновой кислоты (125,35 мг, 0,800 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (300,0 мг, 0,800 ммоль), [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (52,41 мг, 0,080 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,6 мл, 1,6 ммоль) дегазировали в течение 10 мин при помощи Ar. Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в DCM от 0% до 50% с получением 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (240 мг, 0,591 ммоль, выход 73,76%, чистота 67%) в виде бледно-коричневого масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z=406,3 $[M+H]^+$.

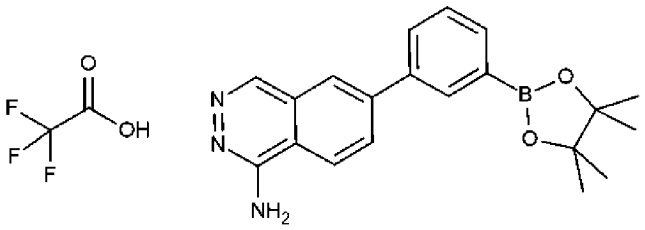
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин



Палладия (II) диацетат (4,45 мг, 0,020 ммоль), 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин (240,0 мг, 0,400 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (15,11 мг, 0,030 ммоль) и ацетат калия (116,64 мг, 1,19 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-

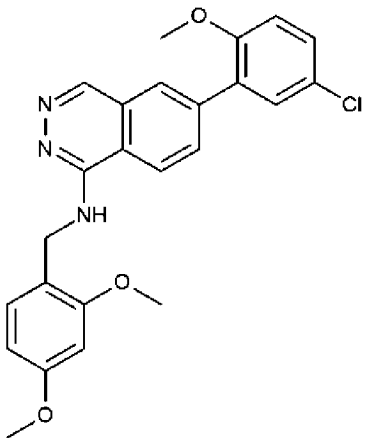
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (301,81 мг, 1,19 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере Ar еще 10 минут. Смесь затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 5% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (116 мг, 0,233 ммоль, выход 58,87%) в виде белого твердого вещества. ЯМР анализ показывал присутствие ~35% соответствующей бороновой кислоты и ~15% свободного пинакола внутри. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (с, 12H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,70 (д, J=5,38 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,32, 2,29 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,29 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,60 Гц, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H), 7,99 (ддд, J=7,80, 2,12, 1,25 Гц, 1H), 8,07 (ушир. с, 1H), 8,19 (дд, J=8,67, 1,96 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,69 Гц, 1H), 9,00 (д, J=0,75 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=498,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5: соль 6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



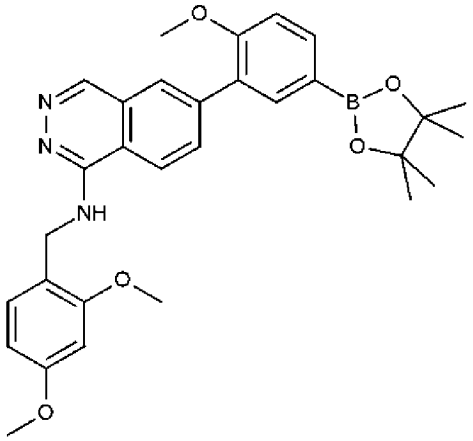
N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин (116,0 мг, 0,230 ммоль) растворяли в смеси DCM (3 мл) и трифторуксусной кислоты (0,600 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 80% с получением соли 6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (89 мг, 0,193 ммоль, выход 82,74%) в виде белого твердого вещества. ЯМР анализ показывал присутствие ~17% соответствующей бороновой кислоты внутри. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (с, 12H), 7,63 (т, J=7,62 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=7,38, 1,20 Гц, 1H), 8,05 (ддд, J=7,84, 2,15, 1,20 Гц, 1H), 8,13 (ушир. с, 1H), 8,49 (дд, J=8,59, 1,97 Гц, 1H), 8,56 (д, J=1,90 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,58 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,25 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=348,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин



Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (298,85 мг, 1,6 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (400,0 мг, 1,07 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,03 мл, 2,06 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (69,88 мг, 0,107 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (495 мг, 1,136 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,71 (д, J=5,48 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,41 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,62 Гц, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,77 (т, J=5,73 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,56, 1,84 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,75 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,92 (д, J=0,77 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=436,3 $[M+H]^+$.

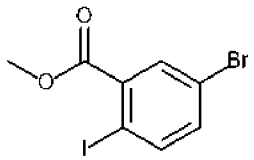
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин



Смесь 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (450,0 мг, 1,03 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (786,46 мг, 3,1 ммоль), дициклогексил-[2-

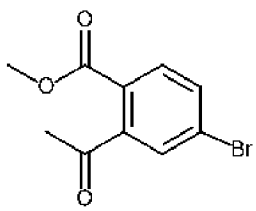
[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (39,37 мг, 0,080 ммоль), ацетата калия (303,94 мг, 3,1 ммоль) и палладия (II) диацетата (11,59 мг, 0,050 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,46 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (300 мг, 0,569 ммоль, выход 55,10%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,71 (д, J=5,44 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,72 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,95-8,03 (м, 2H), 8,38 (д, J=8,48 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=528,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8: метил-4-бром-2-йодбензоат



Серную кислоту (13,89 мл, 260,56 ммоль) добавляли к 4-бром-2-йодбензойной кислоте (25,0 г, 76,47 ммоль) в метаноле (287,36 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc (700 мл). Водную фазу экстрагировали 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-4-бром-2-йодбензоата (22,96 г, 67,33 ммоль, выход 88,05%) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3 H), 7,64-7,68 (м, 1 H), 7,72-7,76 (м, 1 H), 8,24 (д, J=1,98 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z=340,93 и 342,93 $[M+H]^+$.

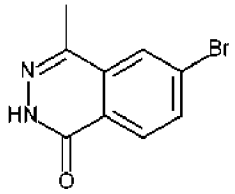
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9: метил-2-ацетил-4-бромбензоат



2,0 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (35,19 мл, 70,37 ммоль) добавляли по каплям при -78°C к раствору метил-4-бром-2-йодбензоата (21,81 г, 63,98 ммоль) в THF (221,7 мл). Через 30 минут добавляли ацетиловый сложный эфир уксусной кислоты (7,86

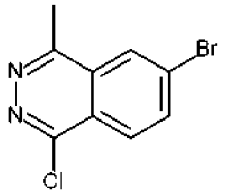
мл, 83,17 ммоль) при той же температуре. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали и выпаривали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 750) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 25% с получением метил-2-ацетил-4-бромбензоата (13,8 г, 53,69 ммоль, выход 83,92%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,52 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 7,72-7,76 (м, 1 H), 7,82-7,86 (м, 1 H), 7,88 (д, J=1,76 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=257,14 и 259,07 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10: 6-бром-4-метил-2H-фталазин-1-он



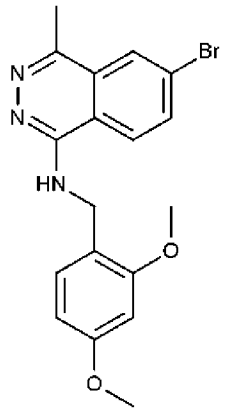
К раствору метил-2-ацетил-4-бромбензоата (13,8 г, 53,68 ммоль) в этаноле (89,47 мл) добавляли гидрат гидразина (12,35 мл, 161,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C всю ночь, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с MeCN (20 мл) и фильтровали, промывали MeCN с получением 6-бром-4-метил-2H-фталазин-1-она (12,27 г, 51,3 ммоль, выход 95,57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,52 (с, 3 H), 8,02 (дд, J=8,36, 1,98 Гц, 1 H), 8,14 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,16 (д, J=8,58 Гц, 1 H), 12,53 (ушир. с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=239,06 и 241,07 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11: 6-бром-1-хлор-4-метилфталазин



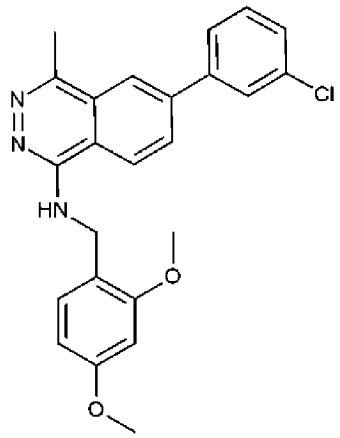
Раствор 6-бром-4-метил-2H-фталазин-1-она (12,27 г, 49,27 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (34,55 мл, 369,53 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Оксихлорид фосфора (V) удаляли при пониженном давлении. Остаток охлаждали в ледяной бане и добавляли 2 н водный раствор NaOH, пока смесь не стала основной. Полученный остаток фильтровали, промывали водой, сушили и собирали с получением 6-бром-1-хлор-4-метилфталазина (13,77 г, 53,48 ммоль, выход 108,54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,93 (с, 3 H), 8,20-8,23 (м, 1 H), 8,29-8,33 (м, 1 H), 8,57 (д, J=1,54 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=257 и 258,99 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12: 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



К раствору 6-бром-1-хлор-4-метилфталазина (13,77 г, 51,87 ммоль) в этаноле (212,78 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (15,35 мл, 103,74 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 суток. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (остаток разделяли на 2 половины, каждую из которых очищали, как описано, затем фракции, содержащие продукт, из обеих колонок объединяли) (KP-Sil силикагель, SNAP 340 и SNAP 100 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 30% до 100%, а затем 3% MeOH в EtOAc с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (14,77 г, 38,05 ммоль, выход 73,35%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,63 (д, J=5,50 Гц, 2 H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,11 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,66 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 8,05 (дд, J=8,69, 2,09 Гц, 1 H), 8,19 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,32-8,37 (м, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,65 мин, МС (ИЭР) m/z=388,21 и 390,21 $[M+H]^+$.

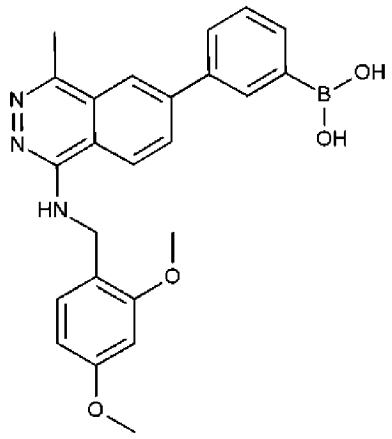
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13: 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (100,0 мг, 0,260 ммоль), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (48,33 мг, 0,310 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (260 мкл, 0,520 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (16,84 мг, 0,030 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Затем ее охлаждали до

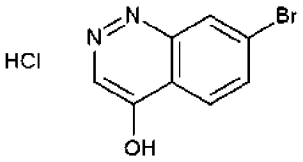
комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 20% с получением 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (55 мг, 0,131 ммоль, выход 50,86%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=420,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновая кислота



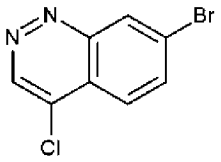
6-(3-Хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (53,0 мг, 0,130 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (96,16 мг, 0,380 ммоль) и ацетат калия (37,16 мг, 0,380 ммоль) солюбилизировали в 1,4-диоксане (0,437 мл). Полученный раствор дегазировали в течение 10 минут при помощи N_2, затем добавляли палладия (II) диацетат (1,42 мг, 0,010 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,02 мг, 0,010 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 1 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O, фильтровали и сушили с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (20 мг, 0,047 ммоль, выход 36,91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,6 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,91-7,99 (м, 1H), 8,21 (д, J=11,2 Гц, 4H), 8,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,5 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z=430,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15: 7-бромциннолин-1-ий-4-ола гидрохлорид



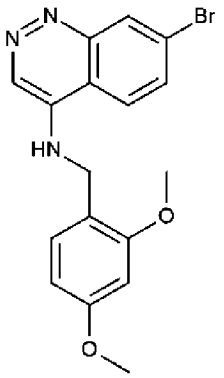
1-(2-Амино-4-бромфенил)этанон (10,0 г, 46,72 ммоль) растворяли в концентрированном растворе хлористоводородной кислоты (270,02 мл, 3240,2 ммоль) и воде (51 мл) и охлаждали до -5°C в ледяной бане с солевым раствором. Через 15 мин медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (3380,0 мг, 48,99 ммоль) в воде (17 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -5°C, затем в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем температуру медленно поднимали до 60°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок фильтровали, промывали водой, сушили в сушильном шкафу при 50°C всю ночь с получением 7-бромциннолин-1-ий-4-ола гидрохлорида (7,463 г, 28,54 ммоль, выход 61,09%) в виде коричневатого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,57 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H), 7,76-7,80 (м, 2 H), 7,96 (д, J=8,58 Гц, 1 H), 13,50 (ушир. с, 1 H.). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=224,98 и 226,97 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16: 7-бром-4-хлорциннолин



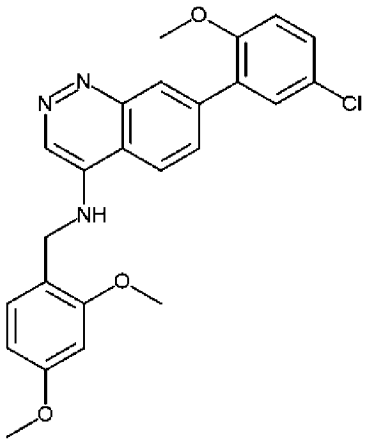
Раствор 7-бромциннолин-1-ий-4-ола гидрохлорида (7,85 г, 29,73 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (24,0 мл, 256,7 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток оксихлорида фосфора (V) удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM и полученную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 340 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 10% с получением 7-бром-4-хлорциннолина (4,875 г, 20,02 ммоль, выход 67,35%) в виде оранжевой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18-8,21 (м, 2 H), 8,85 (т, J=1,21 Гц, 1 H), 9,66 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=242,97 и 244,97 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (5,55 мл, 37,54 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлорциннолина (4,06 г, 15,02 ммоль) в этаноле (60,94 мл) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2,5 ч. Далее добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разводили EtOAc и суспензию фильтровали на воронке Хирша. Восстановленный порошок очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 340) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0 до 10% с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (5,667 г, 15,14 ммоль, выход 100,85%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,50 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,46-6,52 (м, 1 H), 6,62 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,78 (дд, J=8,91, 2,09 Гц, 1 H), 8,16 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 8,29 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,32 (д, J=9,24 Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,63 мин, МС (ИЭР) m/z=374,05 и 376,08 $[M+H]^+$.

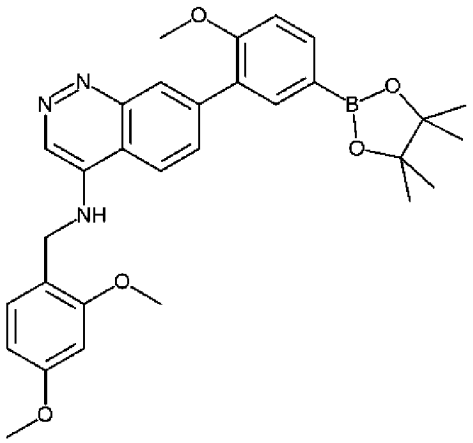
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (547,9 мг, 2,94 ммоль) и 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1,0 г, 2,67 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,34 мл, 2,67 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (174,69 мг, 0,270 ммоль). Смесь

перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 5% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1 г, 2,294 ммоль, выход 85,85%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=6,08 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,37, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,79, 2,68 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,78, 1,85 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,98 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,78 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=436,3 $[M+H]^+$.

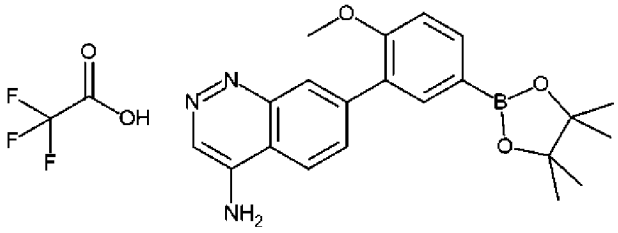
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 19: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амин



Смесь 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1,0 г, 2,29 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1747,69 мг, 6,88 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (87,49 мг, 0,180 ммоль), ацетата калия (675,43 мг, 6,88 ммоль) и палладия (II) диацетата (25,75 мг, 0,110 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 4% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (500 мг, 0,948 ммоль, выход 41,32%) в виде коричневатого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 3,75 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,86 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,36 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,68 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,68 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,02 (т, J=6,16 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин,

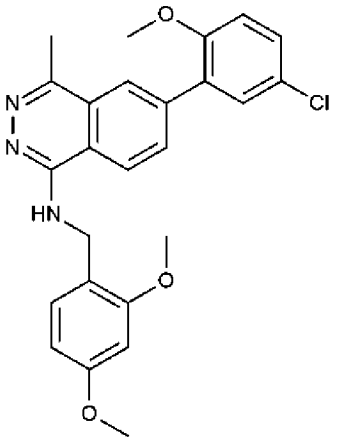
МС (ИЭР) m/z=528,5 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20: соль 7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (500,0 мг, 0,920 ммоль) в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (4,5 мл) перемешивали в течение 3,5 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM/MeOH (1/1, 20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали с получением соли 7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (450 мг, 0,916 ммоль, выход 99,61%) в виде коричневого густого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 3,88 (с, 3H), 7,27 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,64 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,29, 1,68 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 2H), 8,46 (д, J=9,30 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,73 мин, МС (ИЭР) m/z=378,4 $[M+H]^+$.

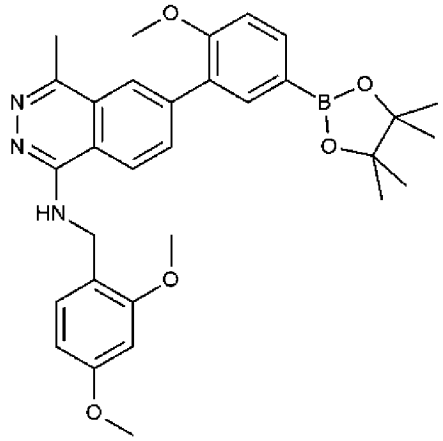
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (192,04 мг, 1,03 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (400,0 мг, 1,03 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (67,35 мг, 0,100 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,03 мл, 2,06 ммоль) дегазировали в течение 10 мин при помощи Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом

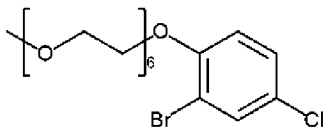
смеси EtOAc/DCM (3:7) в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (398 мг, 0,885 ммоль, выход 85,86%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3 H) 3,73 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 3,85 (с, 3 H) 4,67 (д, J=5,72 Гц, 2 H) 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H) 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1 H) 7,12 (д, J=8,36 Гц, 1 H) 7,22 (д, J=9,02 Гц, 1 H) 7,49 (дд, J=8,80, 2,86 Гц, 1 H) 7,56 (д, J=2,64 Гц, 1 H) 7,59 (т, J=5,72 Гц, 1 H) 8,00 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H) 8,03 (д, J=1,54 Гц, 1 H) 8,39 (д, J=8,58 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=450,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



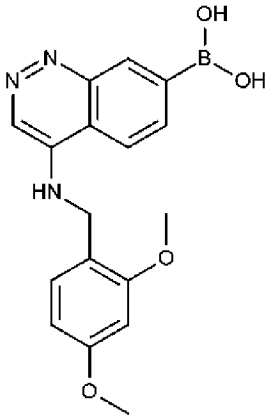
Палладия (II) диацетат (4,99 мг, 0,020 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (200,0 мг, 0,440 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,95 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (130,87 мг, 1,33 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (338,64 мг, 1,33 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,143 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 90% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (79 мг, 0,146 ммоль, выход 32,82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 2,68 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,56 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,38, 2,41 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,41 Гц, 1H), 7,57 (т, J=5,64 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,72 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,29, 1,71 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,54, 1,74 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,57 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,95 мин, МС (ИЭР) m/z=542,5 $[M+H]^+$

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23: 2-бром-4-хлор-1-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]бензол



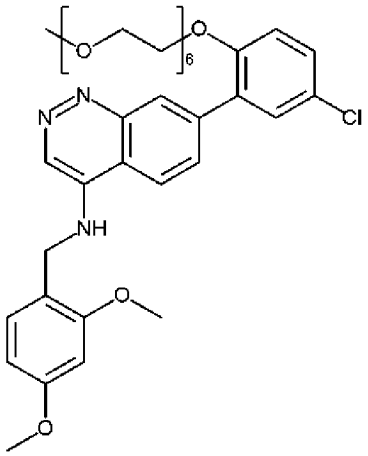
Смесь mPEG6-бромида (333,36 мг, 0,930 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (175,0 мг, 0,840 ммоль) и карбоната калия (233,18 мг, 1,69 ммоль) в сухом DMF (2,34 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 100% с получением 2-бром-4-хлор-1-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]бензола (385 мг, 0,793 ммоль, выход 93,95%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,24 (с, 3H), 3,40-3,44 (м, 2H), 3,49-3,56 (м, 16H), 3,61-3,64 (м, 2H), 3,76-3,79 (м, 2H), 4,16-4,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,84, 2,60 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,60 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,13 мин, МС (ИЭР) m/z=485,3 и 487,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24: [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновая кислота



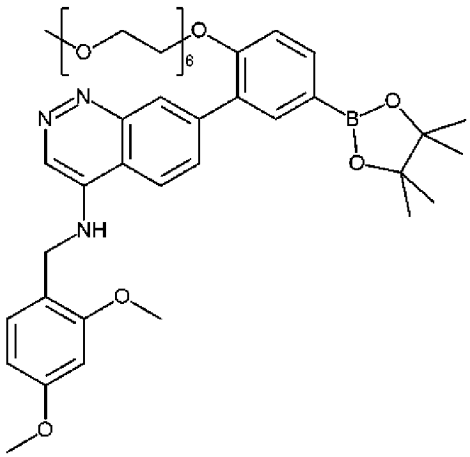
Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (600,0 мг, 1,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1221,42 мг, 4,81 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (61,15 мг, 0,130 ммоль), ацетата калия (472,04 мг, 4,81 ммоль) и палладия (II) диацетата (18,0 мг, 0,080 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (16 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (520 мг, 1,533 ммоль, выход 95,63%) в виде коричневого геля. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=340,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25: 7-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



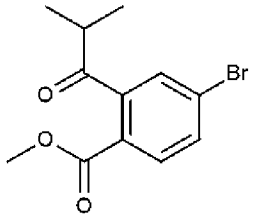
Смесь [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (181,52 мг, 0,540 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]бензола (200,0 мг, 0,410 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9,47 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (205,85 мкл, 0,410 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (26,92 мг, 0,040 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 8% с получением 7-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (140 мг, 0,200 ммоль, выход 48,56%). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=700,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амин



Смесь 7-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (160,0 мг, 0,110 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (87,04 мг, 0,340 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (4,36 мг, 0,010 ммоль), ацетата калия (33,64 мг, 0,340 ммоль) и палладия (II) диацетата (1,28 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,6 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 15 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (29 мг, 0,037 ммоль, выход 32,06%) в виде коричневого геля. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 3,21 (д, J=0,96 Гц, 3H), 3,36-3,56 (м, 20H), 3,70-3,77 (м, 5H), 3,89 (с, 3H), 4,23 (к, J=5,77, 4,99 Гц, 2H), 4,52 (д, J=5,83 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,42, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,38, 2,11 Гц, 2H), 7,73 (д, J=1,67 Гц, 1H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,33 (дд, J=8,89, 3,89 Гц, 1H), 8,47 (д, J=3,74 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=592,7 $[M+H]^+$.

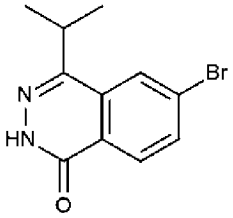
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 27: метил-4-бром-2-(2-метилпропаноил)бензоат



К раствору метил-4-бром-2-йодбензоата (1,0 г, 2,93 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до -78°C, добавляли 2,0 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (1,61 мл, 3,23 ммоль). Через 15 минут по каплям добавляли (2-метил-1-оксопропил)сложный эфир 2-метилпропановой кислоты (0,63 мл, 3,81 ммоль) при той же температуре, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали и выпаривали *в вакууме*.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением метил-4-бром-2-(2-метилпропаноил)бензоата (800 мг, 2,806 ммоль, выход 95,66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,08 (д, J=6,89 Гц, 6H), 3,13 (гепт., J=6,89 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,74 (дд, J=1,75, 0,67 Гц, 1H), 7,80-7,82 (м, 2H). ЖХ-МС

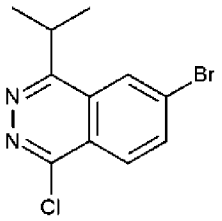
(способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=285,1 и 287,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28: 6-бром-4-пропан-2-ил-2H-фталазин-1-он



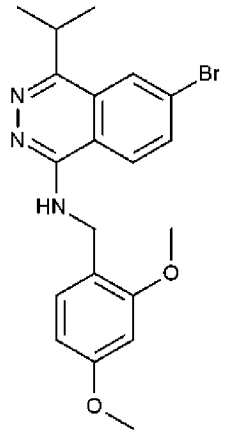
К раствору метил-4-бром-2-(2-метилпропаноил)бензоата (800,0 мг, 2,81 ммоль) в этаноле (4,651 мл) добавляли гидрат гидразина (0,65 мл, 8,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток растирали с EtOAc (10 мл) и CH_3CN (10 мл) и полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением 6-бром-4-пропан-2-ил-2H-фталазин-1-она (600 мг, 2,246 ммоль, выход 80,06%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,24 (д, J=6,75 Гц, 6H), 3,57 (гепт., J=6,74 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,46, 1,85 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,46 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,85 Гц, 1H), 12,59 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=267,1 и 269,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29: 6-бром-1-хлор-4-пропан-2-илфталазин



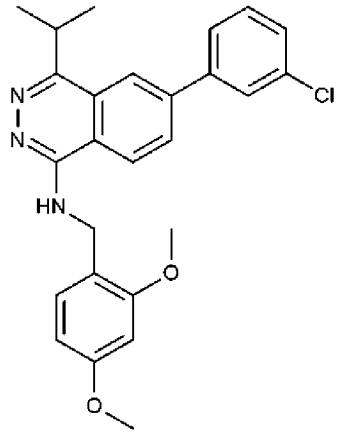
Раствор 6-бром-4-пропан-2-ил-2H-фталазин-1-она (600,0 мг, 2,25 ммоль) в $POCl_3$ (2,1 мл, 22,46 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали охлаждали в ледяной бане и осторожно добавляли 2 н водный раствор NaOH, пока смесь на стала основной, при этом наблюдали образование осадка. Осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-бром-1-хлор-4-пропан-2-илфталазина (590 мг, 2,066 ммоль, выход 91,98%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (д, J=6,71 Гц, 6H), 4,01 (гепт., J=6,80 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,60-8,74 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,15 мин, МС (ИЭР) m/z=285,1 и 287,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30: 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амин



К раствору 6-бром-1-хлор-4-пропан-2-илфталазина (590,0 мг, 2,07 ммоль) в этаноле (9,44 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,61 мл, 4,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч.Летучие вещества выпаривали и полученный твердый остаток растирали с Et_2O. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 110 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 60% с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амина (676 мг, 1,624 ммоль, выход 78,59%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,29 (д, J=6,80 Гц, 6H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,64 (д, J=5,51 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,34, 2,40 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,65 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,80, 1,90 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,90 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,83 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=416,2 и 418,2 $[M+H]^+$.

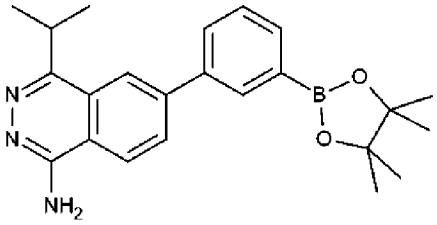
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31: 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амин



Смесь (3-хлорфенил)бороновой кислоты (75,12 мг, 0,480 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амина (200,0 мг, 0,480 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (31,41 мг, 0,050 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,48 мл, 0,960 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч.Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали

EtOAc. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом смеси DCM/EtOAc (7:3) в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амина (148 мг, 0,330 ммоль, выход 68,77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС анализ показывал присутствие примеси (~16%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (д, J=6,73 Гц, 6H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,87-3,97 (м, 1H), 4,67 (д, J=5,66 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,37, 2,34 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,36 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,58 (т, J=7,76 Гц, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,87 (дт, J=7,56, 1,49 Гц, 1H), 7,99 (т, J=1,89 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,67, 1,77 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,67 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=448,3[M+H]$^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 32: 4-пропан-2-ил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин

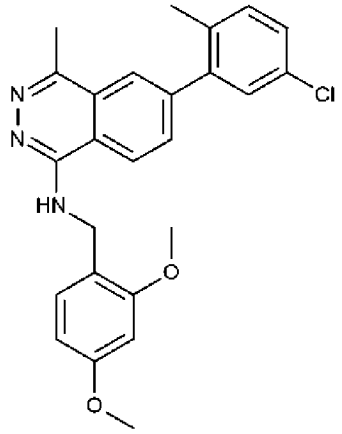


Стадия 1: Палладия (II) диацетат (3,71 мг, 0,020 ммоль), 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-пропан-2-илфталазин-1-амин (148,0 мг, 0,330 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (12,6 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (97,27 мг, 0,990 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (251,7 мг, 0,990 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,326 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали метанолом. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением смеси N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(пропан-2-ил)-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина и [3-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-(пропан-2-ил)фталазин-6-ил)фенил]бороновой кислоты. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у.$_{\text{бороновая кислота}}$ 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=458,4[M+H]$^+$; в. у. $_{\text{сложный эфир бороновой кислоты}}$ 1,04 мин, МС (ИЭР) m/z=540,5 [M+H]$^+$.

Стадия 2: К раствору смеси из стадии 1 (50,0 мг, 0,110 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 4-пропан-2-ил-6-[3-(4,4,5,5-

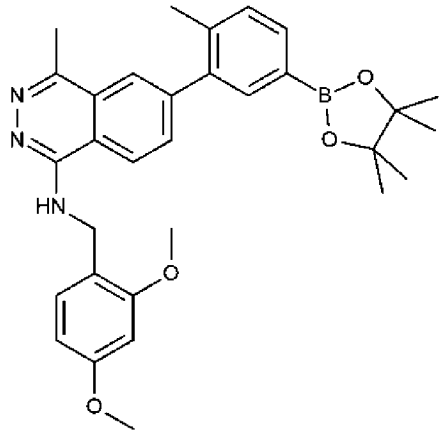
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (23 мг, 0,059 ммоль, выход 54,04%) в виде белого твердого вещества.ЖХ-МС анализ показывал присутствие внутри бороновой кислоты. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=390,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 33: 6-(5-хлор-2-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



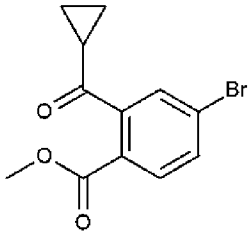
Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (200,0 мг, 0,520 ммоль) и (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (87,78 мг, 0,520 ммоль) в водном 2 н растворе карбоната натрия (0,26 мл, 0,520 ммоль) и 1,2-диметоксиэтане (3 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,68 мг, 0,050 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 80 с получением 6-(5-хлор-2-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (164 мг, 0,378 ммоль, выход 73,37%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,25 (с, 3 H), 2,69 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,68 (д, J=5,28 Гц, 2 H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,41-7,45 (м, 3 H), 7,64 (т, J=5,83 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,47, 1,65 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 8,44 (д, J=8,36 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=434,39 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин



Смесь 6-(5-хлор-2-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (164,0 мг, 0,380 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (287,92 мг, 1,13 ммоль) и диацетата калия (111,27 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли палладия (II) диацетат (4,24 мг, 0,020 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,41 мг, 0,030 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (42 мг, 0,080 ммоль, выход 21,15%) в виде белого твердого вещества. Чистота методом ЖХ-МС составляла ~70%. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=526,49 $[M+H]^+$.

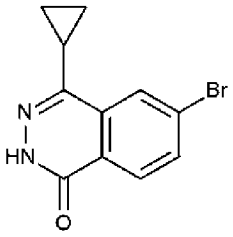
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35: метил-4-бром-2-(циклопропанкарбонил)бензоат



К раствору метил-4-бром-2-йодбензоата (1,6 г, 4,69 ммоль) в THF (16,26 мл) добавляли 2 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (2,58 мл, 5,16 ммоль) по каплям при -78°C. Через 30 минут добавляли ангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (0,67 мл, 6,1 ммоль) при той же температуре. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее гасили насыщенным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным

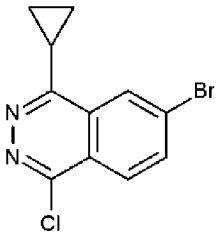
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 340) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 40% с получением метил-4-бром-2-(циклопропанкарбонил)бензоата (1,108 г, 3,914 ммоль, выход 83,39%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,05-1,14 (м, 4H), 2,40 (тт, J=6,7, 5,5 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 7,76 (дд, J=8,2, 0,5 Гц, 1H), 7,80-7,89 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,08 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36: 6-бром-4-циклопропил-2H-фталазин-1-он



К раствору метил-4-бром-2-(циклопропанкарбонил)бензоата (1,11 г, 3,91 ммоль) в этаноле (7 мл) добавляли гидрат гидразина (900,0 мкл, 11,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с CH_3CN (10 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением 6-бром-4-циклопропил-2H-фталазин-1-она (946 мг, 3,568 ммоль, выход 91,34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,83-0,94 (м, 2H), 0,91-1,02 (м, 2H), 2,46 (тт, J=8,1, 5,0 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 12,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=265,1 и 267,1 $[M+H]^+$.

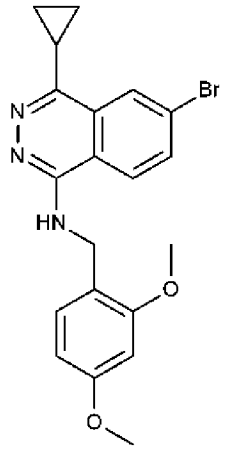
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37: 6-бром-1-хлор-4-циклопропилфталазин



Раствор 6-бром-4-циклопропил-2H-фталазин-1-она (946,0 мг, 3,57 ммоль) в оксихлориде фосфора (5,0 мл, 53,48 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем фосфорный оксихлорид удаляли при пониженном давлении. Остаток охлаждали в ледяной бане, а затем гасили 2 н водным раствором NaOH до достижения основного pH. Полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 6-бром-1-хлор-4-циклопропилфталазина (700

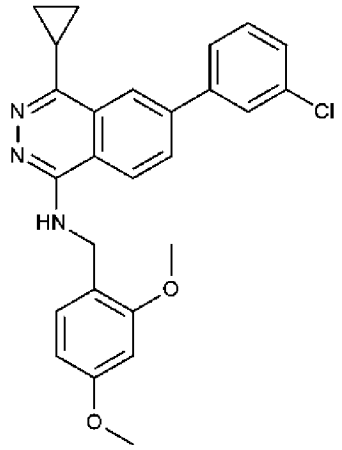
мг, 2,469 ммоль, выход 69,18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,19 (тдд, J=7,27, 4,93, 2,57 Гц, 2H), 1,25 (дт, J=5,33, 2,71 Гц, 2H), 2,96 (тт, J=8,12, 4,90 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,78 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,81, 1,87 Гц, 1H), 8,87 (д, J=1,88 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z=283,1 и 285,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 38: 6-бром-4-циклопропил-N-[(2,4диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин



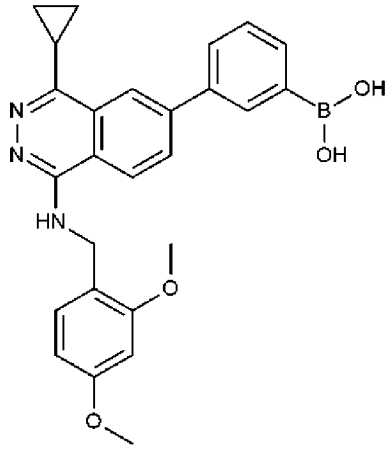
К раствору 6-бром-1-хлор-4-циклопропилфталазина (700,0 мг, 2,47 ммоль) в этаноле (10,16 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,11 мл, 7,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 40 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOAc и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом MeOH в дихлорметане от 1% до 15% с получением 6-бром-4-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (766 мг, 1,849 ммоль, выход 74,89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,03 (м, 4H), 2,52-2,61 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,62 (д, J=5,54 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,36, 2,40 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,60 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,80, 1,99 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,85 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,01 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,75 мин, МС (ИЭР) m/z=414,2 и 416,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 39: 6-(3-хлорфенил)-4-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин



Смесь 6-бром-4-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (180,0 мг, 0,430 ммоль), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (74,73 мг, 0,480 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном растворе 2н карбоната натрия (434,47 мкл, 0,870 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (28,4 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом MeOH в дихлорметане от 1% до 20% с получением 6-(3-хлорфенил)-4-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (185 мг, 0,415 ммоль, выход 95,49%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,09 (м, 4H), 2,79 (ддд, J=13,40, 8,07, 5,04 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,56 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=7,99, 2,01, 1,22 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,75 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,65, 1,45 Гц, 1H), 8,02 (т, J=1,85 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,65, 1,87 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,61 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,85 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=446,9 $[M+H]^+$.

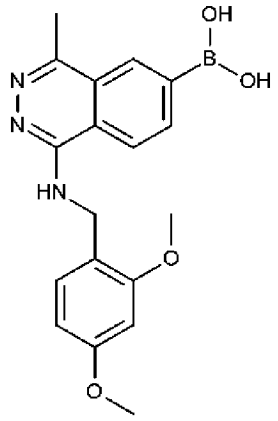
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 40: [3-[4-циклопропил-1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновая кислота



6-(3-Хлорфенил)-4-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амин

(185,0 мг, 0,410 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (316,04 мг, 1,24 ммоль) и ацетат калия (122,14 мг, 1,24 ммоль) солюбилизировали в 1,4-диоксане (1,435 мл). Раствор дегазировали в течение 10 минут N_2, затем добавляли палладия (II) диацетат (4,66 мг, 0,020 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (19,78 мг, 0,040 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 30 минут, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O, фильтровали и сушили с получением [3-[4-циклопропил-1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (50 мг, 0,110 ммоль, выход 26,47%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,06 (м, 2H), 1,06-1,21 (м, 2H), 2,67-2,77 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,57 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,29, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,49-7,63 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,45 Гц, 1H), 8,18-8,27 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,45-8,54 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=456,3 $[M+H]^+$.

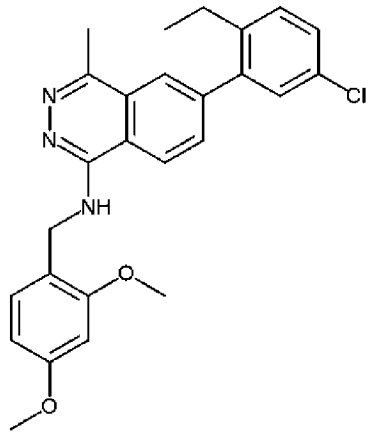
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 41: [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновая кислота



6-Бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (3,0 г, 7,73 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5886,42 мг, 23,18 ммоль) и ацетат калия (2274,92 мг, 23,18 ммоль) растворяли 1,4-диоксане (100 мл) и смесь дезоксигенировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (294,68 мг, 0,620 ммоль) и палладия (II) диацетат (86,74 мг, 0,390 ммоль) и смесь дезоксигенировали N_2 еще 10 мин. Затем смесь перемешивали при 90°C всю ночь.Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и фильтровали. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 120 последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 90% с получением [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-

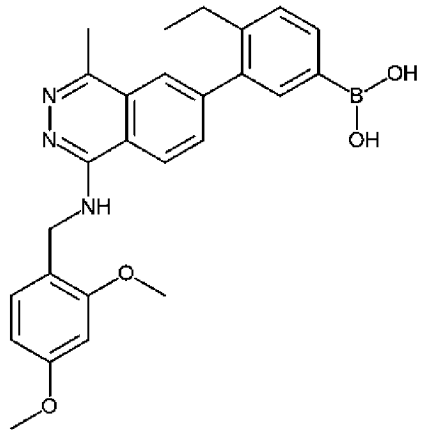
метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (2,52 г, 7,135 ммоль, выход 92,34%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,69 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 4,64 (д, J=5,50 Гц, 2 H), 6,42 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,11 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 8,19 (д, J=7,26 Гц, 1 H), 8,30 (д, J=8,14 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,49 (с, 2 H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=354,32 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 42: 6-(5-хлор-2-этилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



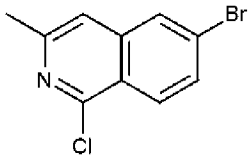
Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (198,78 мг, 0,560 ммоль) и 4-хлор-1-этил-2-йодбензола (150,0 мг, 0,560 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (281,42 мкл, 0,560 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,8 мг, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 5% с получением 6-(5-хлор-2-этилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (129 мг, 0,288 ммоль, выход 51,16%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04 (т, J=7,53 Гц, 3H), 2,56 (к, J=7,63 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,40 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,35, 2,41 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,09 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,74 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,40, 1,74 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,49 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=448,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 43: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-этилфенил]бороновая кислота



Смесь 6-(5-хлор-2-этилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (129,0 мг, 0,290 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (219,38 мг, 0,860 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (10,98 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (84,78 мг, 0,860 ммоль) и палладия (II) диацетата (3,23 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,57 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-этилфенил]бороновой кислоты (36 мг, 0,079 ммоль, выход 27,34%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (т, J=7,52 Гц, 3H), 2,60 (к, J=7,51 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,52 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,73 Гц, 1H), 7,61 (т, J=5,75 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,34 Гц, 1H), 7,79-7,87 (м, 3H), 8,05 (с, 2 OH), 8,44 (д, J=8,41 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=558,3 $[M+H]^+$.

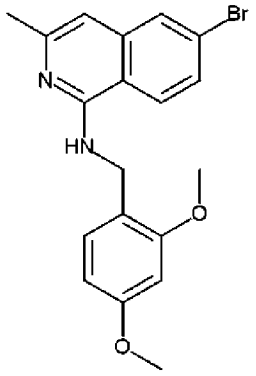
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 44: 6-бром-1-хлор-3-метилизохинолин



Смесь 6-бром-3-метил-2H-изохинолин-1-она (1000,0 мг, 4,2 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (6,0 мл, 64,18 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем ее оставляли достигать комнатной температуры и концентрировали. 2 М водный раствор NaOH добавляли при 0°C и осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-бром-1-хлор-3-метилизохинолина (858 мг, 3,345 ммоль, выход 79,63%) в виде желтоватого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,59 (с, 3 H), 7,70 (с, 1 H), 7,87 (дд, J=9,02, 1,98 Гц, 1 H), 8,15 (д, J=9,02 Гц, 1 H), 8,30 (д, J=1,98 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,28

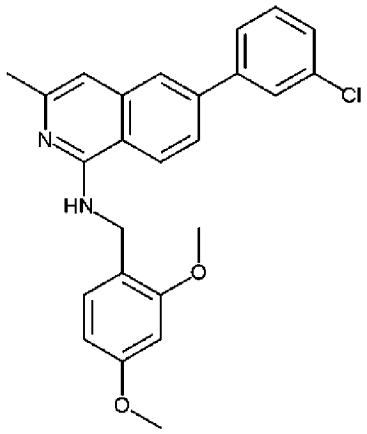
мин, МС (ИЭР) m/z=256,06 и 258,06 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 45: 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амин



Смесь 6-бром-1-хлор-3-метилизохинолина (858,0 мг, 3,34 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,5 мл, 3,34 ммоль) в этаноле (13,38 мл) перемешивали при 100°C, а затем в течение 6 ч при 120°C. Смесь нагревали до 120°C под микроволновым облучением в микроволновом реакторе (5×20 мин). Летучие вещества выпаривали и добавляли EtOAc и воду. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 30% с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (238 мг, 0,615 ммоль, выход 18,37%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,31 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,61 (д, J=5,50 Гц, 2 H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 6,70 (с, 1 H), 7,14 (д, J=8,14 Гц, 1 H), 7,51 (дд, J=8,91, 2,09 Гц, 1 H), 7,66 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 7,85 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,22 (1 H, d, J=8,80 Гц). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=387,2 и 389,2 $[M+H]^+$.

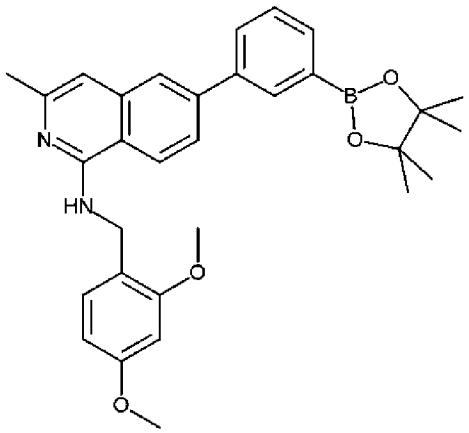
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 46: 6-(3-хлорфенил)-н-[(2,4-диметоксифенил]-3-метилизохинолин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (238,0 мг, 0,610 ммоль) и (3-хлорфенил)бороновой кислоты (96,1 мг, 0,610 ммоль) в 1,2-

диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,307 мл) дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (401,77 мг, 0,610 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем перемешивали при 70°C в течение 80 мин. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 100% с получением 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (160 мг, 0,382 ммоль, выход 62,15%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,33 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 4,65 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,45 (дд, J=8,47, 2,31 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=2,42 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1 H), 7,53-7,58 (м, 1 H), 7,63 (т, J=5,72 Гц, 1 H) 7,74 (дд, J=8,69, 1,87 Гц, 1 H), 7,79 (дт, J=7,92, 1,32 Гц, 1 H), 7,87 (т, J=1,87 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,36 (д, J=8,80 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=419,3 $[M+H]^+$.

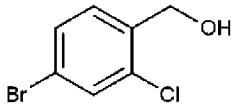
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 47: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]изохинолин-1-амин



Смесь 6-(3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (160,0 мг, 0,380 ммоль), ацетата калия (112,45 мг, 1,15 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (290,97 мг, 1,15 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли палладия (II) диацетат (4,29 мг, 0,020 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (14,57 мг, 0,030 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч, затем ее оставляли достигать комнатной температуры. EtOAc добавляли и смесь фильтровали, затем летучие вещества удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией(KP-C18-HS, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 100% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]изохинолин-1-амина (150 мг, 0,294 ммоль, выход 76,94%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (с, 12 H), 2,33 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,66 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,45 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 6,84 (с, 1 H), 7,17 (д, J=8,14 Гц, 1 H), 7,52-7,57 (м, 1

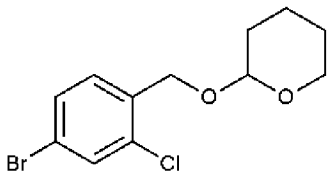
H), 7,60 (т, J=5,83 Гц, 1 H), 7,66-7,70 (м, 1 H), 7,73 (д, J=7,26 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=7,70 Гц, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 8,35 (д, J=8,80 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=511,48 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 48: (4-бром-2-хлорфенил)метанол



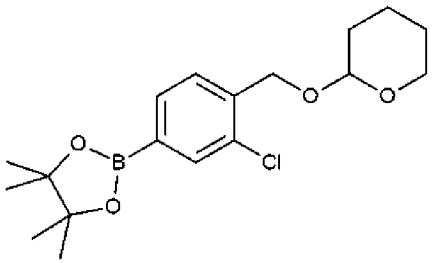
К раствору 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (1,0 г, 4,25 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 1 M раствор борана в THF (8,92 мл, 8,92 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем снова охлаждали до 0°C и по каплям добавляли воду (25 мл), а затем насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (25 мл, по каплям). EtOAc (50 мл) добавляли и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором и фильтровали через тонкий слой силикагеля, промывали EtOAc. Летучие вещества выпаривали с получением (4-бром-2-хлорфенил)метанола (1 г, 4,52 ммоль, выход 106,31%) в виде вязкого масла. Это неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,51 (д, J=5,63 Гц, 2H), 5,47 (т, J=5,63 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,25, 1,98 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,98 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 49: 2-[(4-бром-2-хлорфенил)метокси]оксан



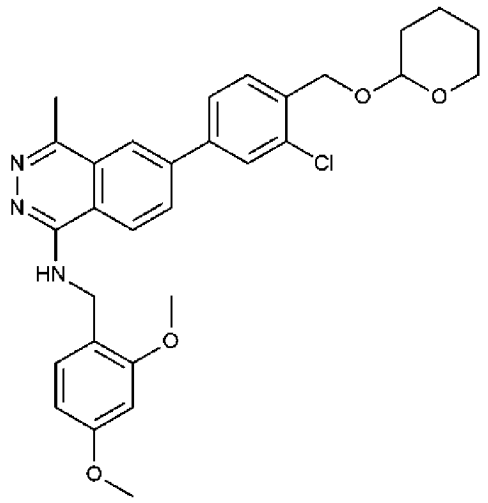
3,4-Дигидро-2H-пиран (0,62 мл, 6,77 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (42,94 мг, 0,230 ммоль) добавляли к раствору (4-бром-2-хлорфенил)метанола (1,0 г, 4,52 ммоль) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, разбавляли DCM (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 15% с получением 2-[(4-бром-2-хлорфенил)метокси]оксана (1,2 г, 3,927 ммоль, выход 86,97%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,92 (м, 6H), 3,44-3,54 (м, 1H), 3,73-3,83 (м, 1H), 4,50 (д, J=13,30 Гц, 1H), 4,69 (д, J=13,30 Гц, 1H), 4,72-4,79 (м, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,58 (дд, J=8,26, 1,98 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,98 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,43 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 50: 2-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Сосуд заполняли 2-[(4-бром-2-хлорфенил)метокси]оксаном (350,0 мг, 1,15 ммоль), ацетатом калия (567,78 мг, 5,73 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом (436,25 мг, 1,72 ммоль), комплексом [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (93,76 мг, 0,110 ммоль) и 1,4-диоксаном (10 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, а затем перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (400 мг, 1,134 ммоль, выход 99,04%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,17 (с, 12H), 1,41-1,83 (м, 6H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,78 (ддд, J=11,26, 8,15, 3,21 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,66 Гц, 1H), 4,69-4,88 (м, 2H), 7,55 (д, J=7,52 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,54 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

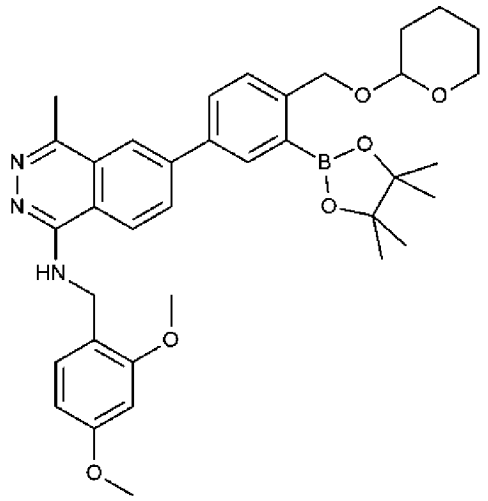
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 51: 6-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 2-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (272,49 мг, 0,770 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (300,0 мг, 0,770 ммоль), [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (50,51 мг, 0,080 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,77 мл, 1,55 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем

ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc/DCM (1:1) в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (240 мг, 0,449 ммоль, выход 58,16%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,86 (м, 6H), 2,76 (с, 3H), 3,48-3,57 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,79-3,86 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,62 (д, J=13,16 Гц, 1H), 4,66 (д, J=5,50 Гц, 2H), 4,76-4,87 (м, 2H), 6,42 (дд, J=8,35, 2,37 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,63 (т, J=5,70 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,02 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,02, 1,87 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,87 Гц, 1H), 8,21-8,25 (м, 2H), 8,47 (д, J=9,28 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=534,4 $[M+H]^+$.

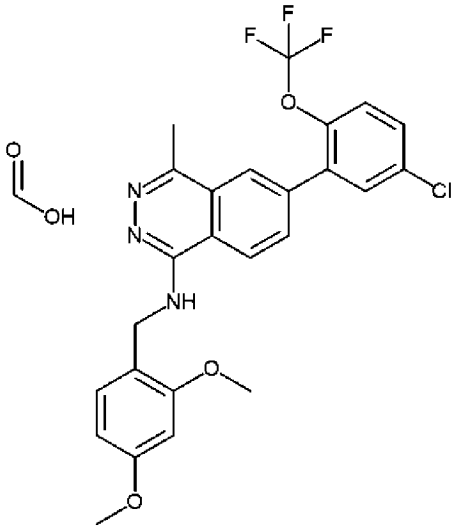
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 52: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-(оксан-2-илоксиметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин



Палладия (II) диацетат (3,87 мг, 0,020 ммоль), 6-[3-хлор-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (184,0 мг, 0,340 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (13,14 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (101,44 мг, 1,03 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (262,48 мг, 1,03 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-(оксан-2-илоксиметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (78 мг, 0,125 ммоль, выход 36,19%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (с, 12H), 1,43-1,84 (м, 6H), 2,74 (с, 3H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,79-3,87 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,37 Гц, 2H), 4,72 (т, J=3,39 Гц, 1H), 4,76 (д, J=12,31 Гц, 1H), 4,89 (д, J=12,31 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,42

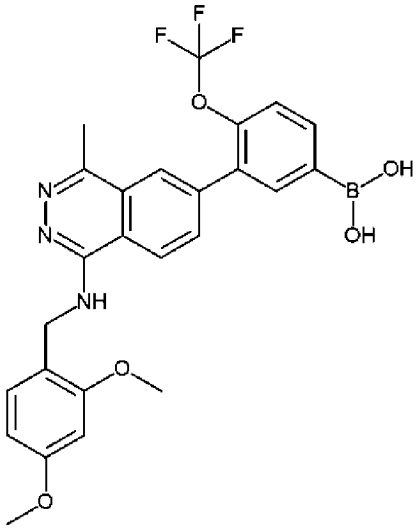
Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,57-7,70 (м, 2H), 7,96 (дд, J=7,96, 2,16 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,10-8,12 (м, 1H), 8,14 (дд, J=8,54, 1,87 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=626,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 53: соль 6-[5-хлор-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты



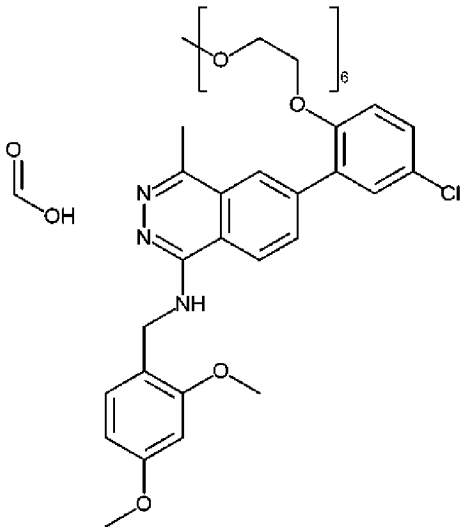
Смесь [5-хлор-2-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (160,96 мг, 0,670 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (200,0 мг, 0,520 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (257,56 мкл, 0,520 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,68 мг, 0,050 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением частично чистого продукта. Смесь дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли 6-[5-хлор-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (146 мг, 0,290 ммоль, выход 56,25%) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,71 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,69 (дд, J=8,80, 2,63 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,60 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,57, 1,76 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 8,48 (д, J=8,57 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=504,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 54: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметокси)фенил]бороновая кислота



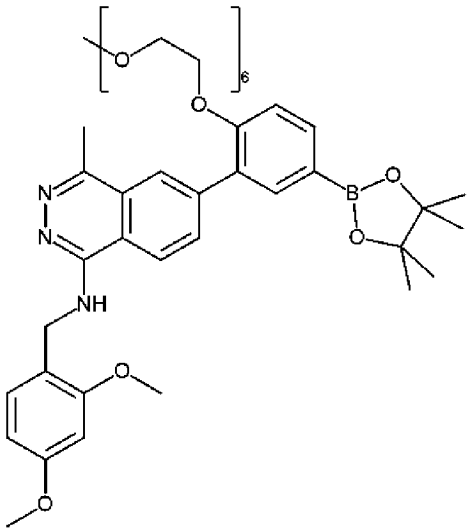
Смесь 6-[5-хлор-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (146,0 мг, 0,290 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (220,73 мг, 0,870 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (11,05 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (85,31 мг, 0,870 ммоль) и палладия (II) диацетата (3,25 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,77 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (22 мг, 0,043 ммоль, выход 14,79%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=514,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 55: соль 6-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (191,93 мг, 0,540 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]бензола (330,0 мг, 0,680 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (339,65 мкл, 0,680 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (44,41 мг, 0,070 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 8% с получением частично чистого продукта. Смесь дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли 6-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (200 мг, 0,280 ммоль, выход 41,22%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,71 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,37-3,53 (м, 20H), 3,69-3,73 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,13-4,22 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,41 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,82, 2,73 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,67 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,57, 1,75 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 8,39 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=714,6 $[M+H]^+$.

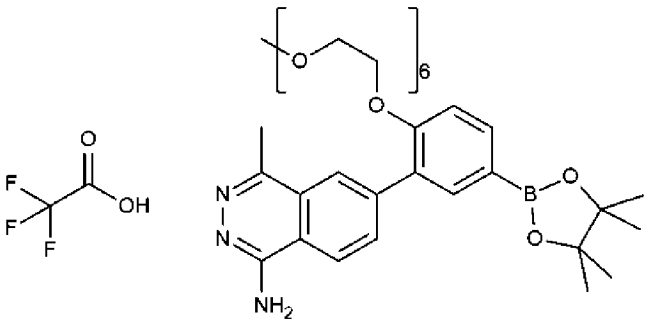
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 56: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь соли 6-[5-хлор-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (180,0 мг, 0,250

ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (191,99 мг, 0,760 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (9,61 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (74,2 мг, 0,760 ммоль) и палладия (II) диацетата (2,83 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,8 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина, содержащего некоторое количество 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (57 мг, 0,071 ммоль, выход 28,07%) в виде коричневого/оранжевого геля. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=806,8 $[M+H]^+$.

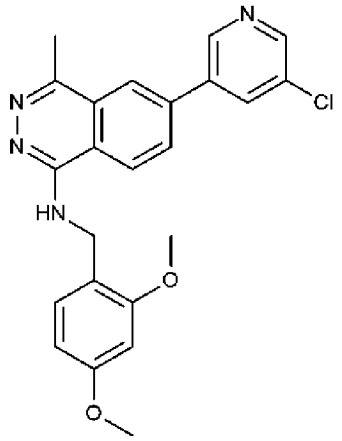
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 57: соль 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (57,0 мг, 0,070 ммоль) в DCM (4 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через целит. Органическую фазу выпаривали с получением соли 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты, содержащей некоторое количество 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина, который уже находился в неочищенном материале (45 мг, 0,069 ммоль, выход 97,03%) в виде бесцветного масла. ^1H

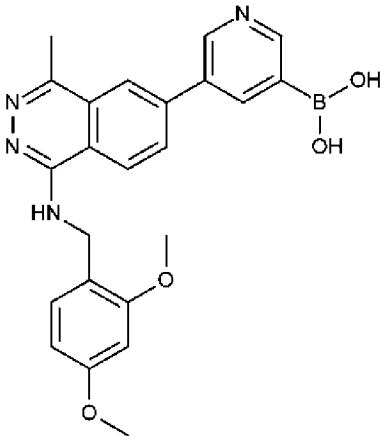
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 2,76 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,31-3,69 (м, 20H), 3,69-3,78 (м, 2H), 4,20-4,29 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,74-7,82 (м, 2H), 8,25-8,46 (м, 2H), 8,68 (дд, J=8,39, 3,57 Гц, 1H), 9,16 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z=656,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 58: 6-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



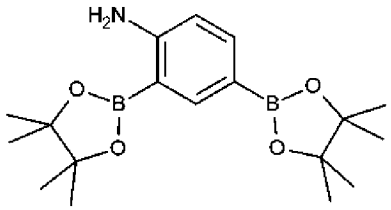
Смесь (5-хлор-3-пиридинил)бороновой кислоты (154,01 мг, 0,980 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (400,0 мг, 0,980 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63,99 мг, 0,100 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,514 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,98 мл, 1,96 ммоль) дегазировали в течение 10 мин при помощи Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 30 г) с элюированием градиентом DCM/EtOAc (1:1) в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (325 мг, 0,772 ммоль, выход 78,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (с, 3H), 3,73 (с, 4H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,41 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,35, 2,39 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,71 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,58, 1,87 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,87 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,55 (т, J=2,18 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,28 Гц, 1H), 9,11 (д, J=1,97 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=421,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 59: [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиридин-3-ил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (8,67 мг, 0,040 ммоль), 6-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (325,0 мг, 0,770 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (29,45 мг, 0,060 ммоль), ацетат калия (227,34 мг, 2,32 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (588,26 мг, 2,32 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,734 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 40% с получением [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиридин-3-ил]бороновой кислоты (160 мг, 0,372 ммоль, выход 48,16%) в виде коричневого твердого вещества.ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,49 мин, МС (ИЭР) m/z=431,3 $[M+H]^+$.

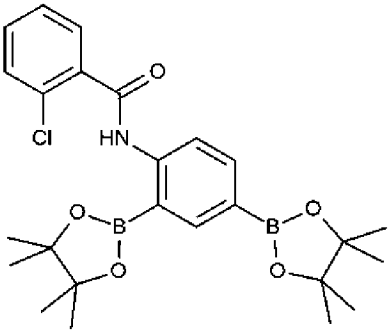
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 60: 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (250,0 мг, 1,14 ммоль) растворяли в THF (1,1 мл) в сосуде для микроволнового облучения, затем добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,36 мл, 2,51 ммоль). Реакционный сосуд дегазировали в течение 10 минут N_2, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (8,09 мг, 0,030 ммоль) и (1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диениридия метилоксоний (11,41 мг, 0,020 ммоль) и реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли возвратиться до комнатной температуры, а затем подвергали обработке воздухом, разбавляли метанолом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 45% с получением 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-

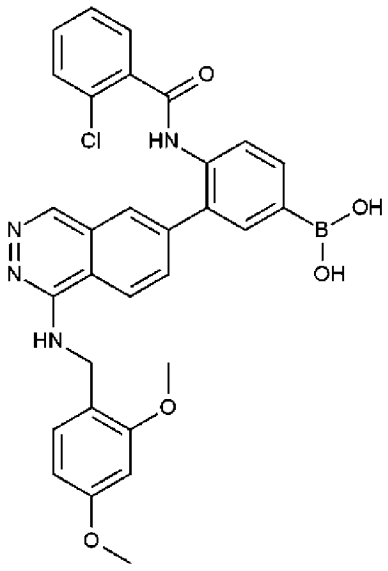
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (290 мг, 0,840 ммоль, выход 73,65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,25 (с, 12H), 1,30 (с, 12H), 5,85 (с, 2H), 6,55 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,22, 1,72 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,76 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z=346 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 61: N-[2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-хлорбензамид



2-Хлорбензоилхлорид (0,08 мл, 0,550 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (190,0 мг, 0,550 ммоль) и триэтиламина (0,08 мл, 0,610 ммоль) в DCM (2,85 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После добавления воды и дихлорметана фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-хлорбензамида (260 мг, 0,538 ммоль, выход 97,64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,54 мин, МС (ИЭР) m/z=484,6 $[M+H]^+$.

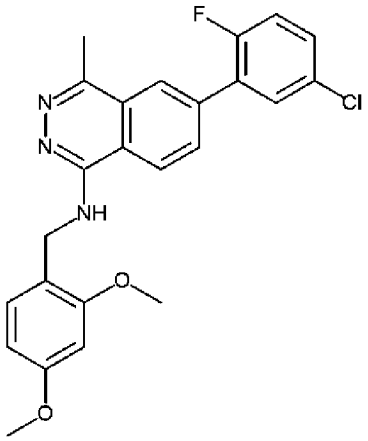
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 62: [4-[(2-хлорбензоил)амино]-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновая кислота



Смесь карбоната цезия (471,62 мг, 1,45 ммоль), N-[2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-хлорбензамида (350 мг, 724 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]фталазин-1-амина (135,42 мг, 0,360 ммоль) в 1,4-диоксане (5,868 мл) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (47,32 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 60%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали. Остаток разводили EtOAc и органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[(2-хлорбензоил)амино]-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]фталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (50 мг, 0,087 ммоль, выход 12,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=569,8 $[M+H]^+$.

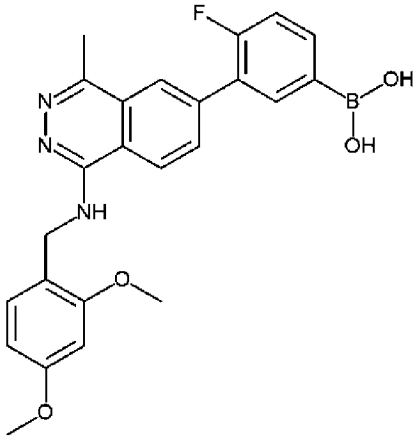
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 63: 6-(5-хлор-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 5-хлор-2-фторбензолбороновой кислоты (148,21 мг, 0,850 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (300,0 мг, 0,770 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (386,34 мкл, 0,770 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,51 мг, 0,080 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением частично чистого продукта. Смесь дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-(5-хлор-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (230

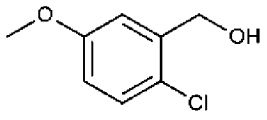
мг, 0,525 ммоль, выход 67,98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,73 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,41 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,47 (д, J=10,27 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,87 (дд, J=6,79, 2,71 Гц, 1H), 8,07 (дт, J=8,56, 1,92 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,48 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=438,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 64: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-фторфенил]бороновая кислота



Смесь 6-(5-хлор-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (230,0 мг, 0,530 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (400,14 мг, 1,58 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (20,03 мг, 0,040 ммоль), ацетата калия (154,64 мг, 1,58 ммоль) и палладия (II) диацетата (5,9 мг, 0,030 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-фторфенил]бороновой кислоты (56 мг, 0,125 ммоль, выход 23,84%) в виде белого стекловидного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,43 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,41, 2,36 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,32-7,40 (м, 1H), 7,64 (т, J=5,36 Гц, 1H), 7,86-7,96 (м, 1H), 8,00-8,17 (м, 3H), 8,25 (с, 2H), 8,48 (дд, J=8,65, 3,30 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=448,3 $[M+H]^+$.

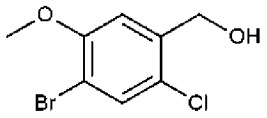
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 65: (2-хлор-5-метоксифенил)метанол



К раствору 2-хлор-5-метоксибензойной кислоты (0,5 г, 2,68 ммоль) в THF (15 мл),

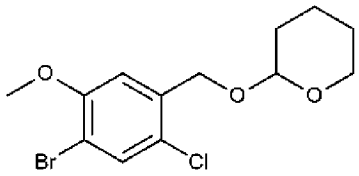
охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 1 М раствор BH_3 в THF (5,63 мл, 5,63 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем снова охлаждали до 0°C и по каплям добавляли воду (10 мл), а затем насыщенный раствор $NaHCO_3$ (25 мл). EtOAc (50 мл) добавляли и слои разделяли. Органическую фазу выпаривали с получением (2-хлор-5-метоксифенил)метанола (560 мг, 3,244 ммоль, выход 121,07%) в виде вязкого масла. Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,76 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,65 Гц, 2H), 5,39 (т, J=5,65 Гц, 1H), 6,84 (ддт, J=8,74, 3,13, 0,72 Гц, 1H), 7,10 (дт, J=3,19, 0,97 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,74 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,81 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 66: (4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метанол



NBS (750,65 мг, 4,22 ммоль) добавляли к раствору (2-хлор-5-метоксифенил)метанола (560,0 мг, 3,24 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением (4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метанола (297 мг, 1,181 ммоль, выход 36,4%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,50 Гц, 2H), 5,53 (т, J=5,50 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

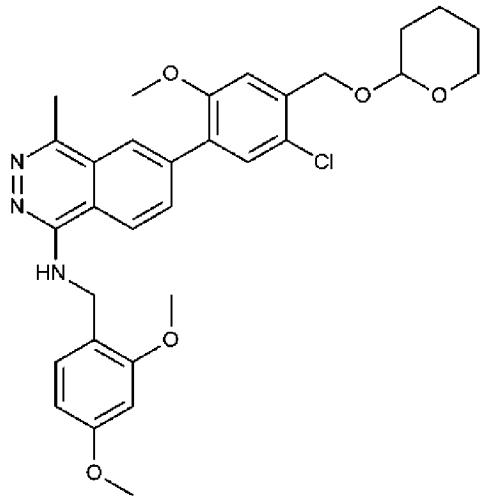
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 67: 2-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метокси]оксан



К раствору (4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метанола (297,0 мг, 1,18 ммоль) в DCM (4,455 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,16 мл, 1,77 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (11,23 мг, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, разбавляли DCM (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 2-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метокси]оксана (227 мг, 0,676 ммоль,

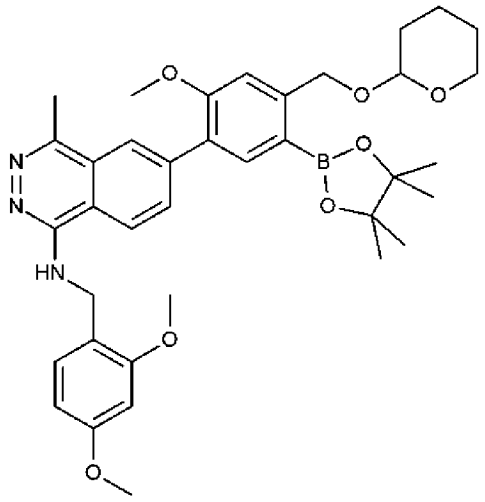
выход 57,27%) в виде масла. ЯМР анализ показывал, что продукт содержал некоторые примеси. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,41-1,82 (м, 6H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,76-3,84 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,49 (д, J=13,00 Гц, 1H), 4,68 (д, J=13,00 Гц, 1H), 4,72-4,76 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,69 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,37 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 68: 6-[5-хлор-2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



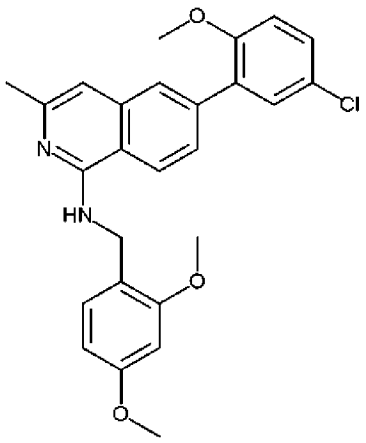
Смесь 2-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метокси]оксана (223,32 мг, 0,670 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (235,0 мг, 0,670 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (332,69 мкл, 0,670 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9,4 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (43,5 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом DCM/EtOAc (1:1) в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[5-хлор-2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (253 мг, 0,449 ммоль, выход 67,41%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45-1,88 (м, 6H), 2,69 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,85-3,89 (м, 1H), 4,60 (д, J=12,97 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,58 Гц, 2H), 4,76-4,84 (м, 2H), 6,42 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,50-7,71 (м, 2H), 8,00 (дд, J=8,58, 1,70 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,70 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,95 мин, МС (ИЭР) m/z=564,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 69: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



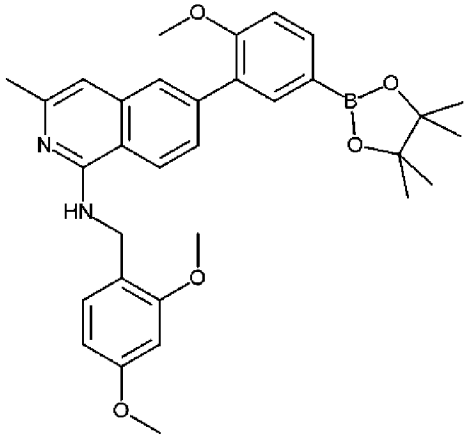
Палладия (II) диацетат (4,98 мг, 0,020 ммоль), 6-[5-хлор-2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (250,0 мг, 0,440 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,9 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (130,49 мг, 1,33 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (337,64 мг, 1,33 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (13,6 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 9 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-(оксан-2-илоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (133 мг, 0,203 ммоль, выход 45,77%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,28 (с, 12H), 1,41-1,89 (м, 6H), 2,67 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,81-3,89 (м, 1H), 4,66 (д, J=5,56 Гц, 2H), 4,73-4,81 (м, 2H), 4,88 (д, J=12,36 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=8,38, 2,39 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,56 (т, J=5,78 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,91 (дд, J=8,60, 1,72 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,60 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=656,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 70: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (405,0 мг, 1,04 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (192,98 мг, 1,04 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,739 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,518 мл) дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (67,69 мг, 0,100 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, 2 x SNAP 25 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 35% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (224 мг, 0,499 ммоль, выход 48,19%) в виде желтоватой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,32 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,66 (д, J=5,50 Гц, 2 H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 6,75 (с, 1 H), 7,14-7,21 (м, 2 H), 7,41-7,47 (м, 2 H), 7,50 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H), 7,57 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,27 (д, J=9,02 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=449,31 $[M+H]^+$.

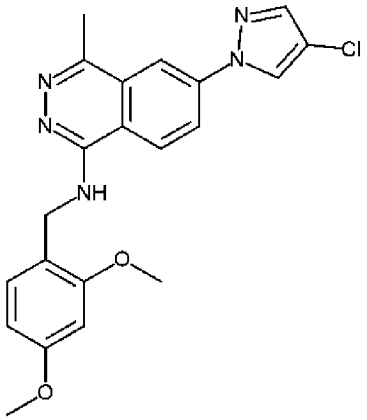
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 71: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амин



Смесь ацетата калия (144,28 мг, 1,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (373,32 мг, 1,47 ммоль) и 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-метилизохинолин-1-амина (220,0 мг, 0,490 ммоль) в 1,4-диоксане (4,125 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (18,69 мг, 0,040 ммоль) и палладия (II) диацетат (5,5 мг, 0,020 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч, затем ее оставляли достигать комнатной температуры. EtOAc добавляли и смесь фильтровали, затем летучие вещества выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 100% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилизохинолин-1-амина (159 мг, 0,294 ммоль, выход 60,03%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12 H), 2,32 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,66 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,45 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 6,78 (с, 1 H), 7,15-7,20 (м, 2 H), 7,47 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H), 7,54 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 7,61-7,65 (м2 H), 7,72 (дд, J=8,14, 1,76 Гц, 1 H), 8,25 (д, J=8,58 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=541,5 $[M+H]^+$.

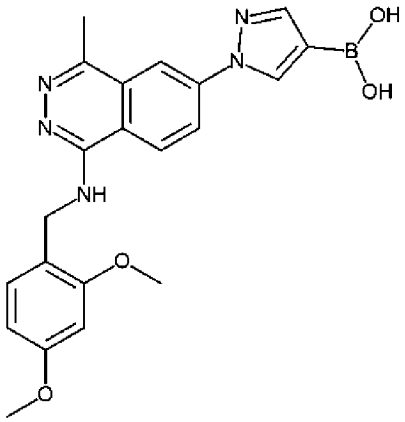
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 72: 6-(4-хлорпиразол-1-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (200,0 мг, 0,490 ммоль), 4-хлор-1H-пиразола (75,25 мг, 0,730 ммоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (23,5 мкл, 0,200 ммоль), йодида меди (I) (18,64 мг, 0,100 ммоль) и карбоната калия (135,27 мг, 0,980 ммоль) растворяли в ДМСО (12 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Смесь нагревали под микроволновым облучением при 160°C в течение 1,5 часа в микроволновом реакторе, затем ее охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и осадок фильтровали на воронке Хирша. Собранное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 90% с получением 6-(4-хлорпиразол-1-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (110 мг, 0,268 ммоль, выход 54,84%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,40 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H),

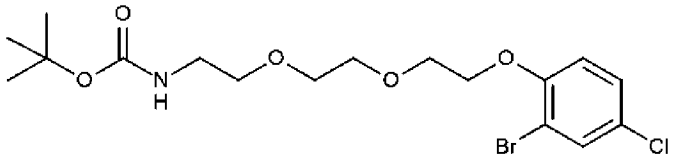
7,14 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,69 Гц, 1H), 8,02 (д, J=0,62 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,26 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=8,98, 2,27 Гц, 1H), 8,54 (д, J=9,01 Гц, 1H), 9,14 (д, J=0,69 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=410,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 73: [1-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиразол-4-ил]бороновая кислота



Смесь 6-(4-хлорпиразол-1-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (110,0 мг, 0,270 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (204,46 мг, 0,810 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (10,24 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (79,02 мг, 0,810 ммоль) и палладия (II) диацетата (3,01 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [1-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]пиразол-4-ил]бороновой кислоты (56 мг, 0,134 ммоль, выход 49,77%) в виде бледно-желтого твердого вещества, содержащего ~10% N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)фталазин-1-амина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,83 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,14 Гц, 2H), 6,53 (дд, J=8,36, 2,38 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,36 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,36 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,56 (д, J=2,24 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=9,11, 2,16 Гц, 1H), 8,87 (д, J=9,08 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,57 мин, МС (ИЭР) m/z=420,4 $[M+H]^+$.

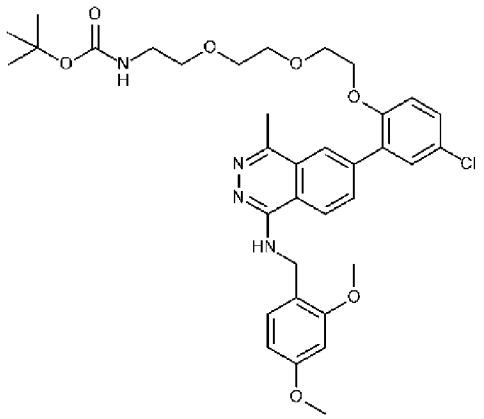
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 74: трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этил]карбамат



Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты

(0,57 мл, 3,62 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (750,0 мг, 3,62 ммоль), трет-бутил(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата (901,3 мг, 3,62 ммоль) и трифенилфосфина (1043,09 мг, 3,98 ммоль) в THF (8,001 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем ее разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 120 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 80%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и лиофилизировали с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этил]карбамата (1,306 г, 2,977 ммоль, выход 82,34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,46 (с, 9H), 3,34 (к, J=5,31 Гц, 2H), 3,57 (т, J=5,17 Гц, 2H), 3,63-3,70 (м, 2H), 3,76-3,82 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 4,19 (дд, J=5,44, 4,21 Гц, 2H), 5,00 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,78, 2,54 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,54 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,28 мин, МС (ИЭР) m/z=438,2 и 440,2 $[M+H]^+$.

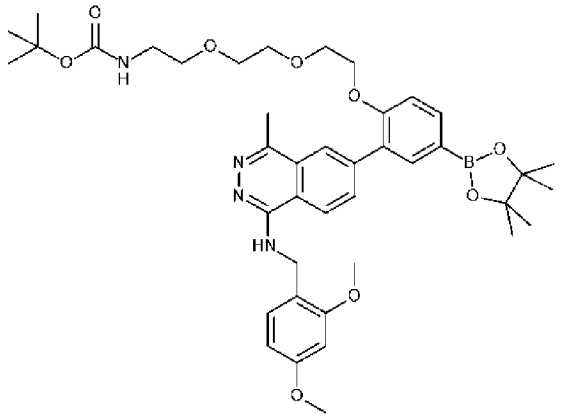
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 75: трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этил]карбамат



Смесь трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этил]карбамата (329,45 мг, 0,750 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (240,0 мг, 0,580 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (580 мкл, 1,17 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (38,14 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в дихлорметане от 1% до 10% с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]феноксиэтокси]этокси]этил]карбамата (322 мг, 0,483 ммоль, выход 83,55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,34 (с, 9H), 2,71 (с, 3H), 2,99 (к, J=5,99 Гц, 2H), 3,26-3,31 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,47-3,53 (м, 2H), 3,67-3,73 (м, 2H),

3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,15-4,22 (м, 2H), 4,67 (д, J=5,66 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1H), 6,69 (т, J=5,47 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,82, 2,68 Гц, 1H), 7,57-7,62 (м, 2H), 8,08 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,72 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=668,1 $[M+H]^+$.

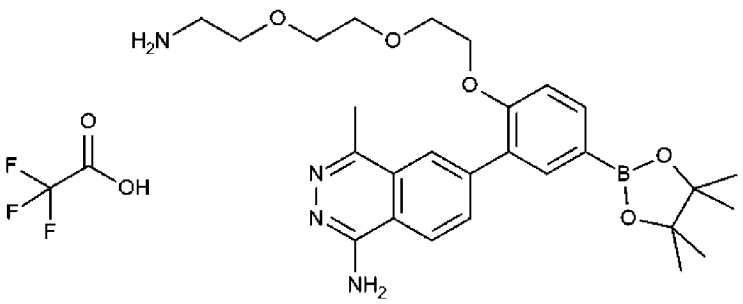
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 76: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-[2-[2-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этокси]этокси]этокси]фенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (2,93 мг, 0,010 ммоль), трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенокси]этокси]этокси]этил]карбамат (185,0 мг, 0,260 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (12,43 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (76,74 мг, 0,780 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (198,56 мг, 0,780 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,6 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут в атмосфере N_2, а затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток объединяли с подобным остатком, полученным в результате отдельной реакции, проведенной с помощью той же процедуры, но начиная со 100 мг трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенокси]этокси]этокси]этил]карбамата. Объединенные остатки очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 80%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этокси]этокси]этил]карбамата (184 мг, 0,243 ммоль, выход 59,3%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 1,34 (с, 9H), 2,70 (с, 3H), 2,99 (к, J=6,21 Гц, 2H), 3,27-3,31 (м, 2H), 3,39-3,47 (м, 2H), 3,47-3,57 (м, 2H), 3,68-3,75 (м, 5H), 3,85 (с, 3H), 4,14-4,25 (м, 2H), 4,67 (д, J=5,38 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,39 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 6,68 (т, J=5,74 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,57 (т, J=5,66 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,66 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,24, 1,67

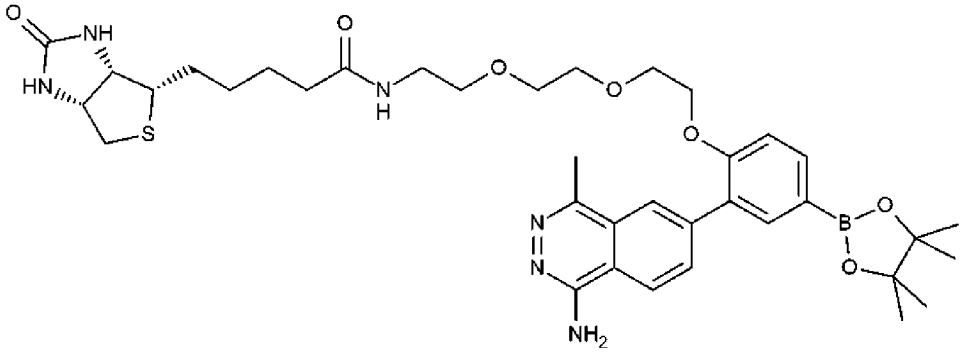
Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,56, 1,73 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,62 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=759,71 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 77: соль 6-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси]этокси]этокси]этил]карбамата (184,0 мг, 0,240 ммоль) в DCM (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем его концентрировали при пониженном давлении. Бледно-розовый остаток растворяли в дихлорметане/метаноле (4:1) и фильтровали через слой целита. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением соли 6-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (184 мг, 0,296 ммоль, выход 121,89%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 2,75 (с, 3H), 2,93 (м, J=5,74 Гц, 2H), 3,50-3,60 (м, 6H), 3,74 (м, J=5,75 Гц, 2H), 4,26 (дд, J=5,64, 3,67 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 2H), 7,77 (д, J=1,64 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,30, 1,69 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,37 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,55 Гц, 1H), 9,16 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,56 мин, МС (ИЭР) m/z=623,4 $[M+H]^+$.

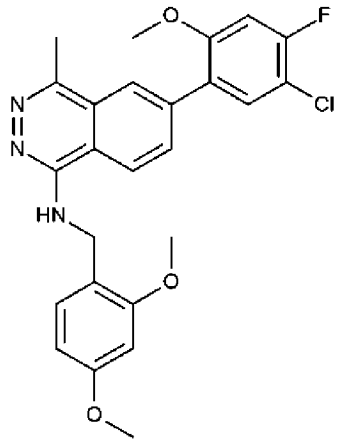
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 78: 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-[2-(2-{2-[2-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси}этокси)этил]пентанамид



К раствору соли 6-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты

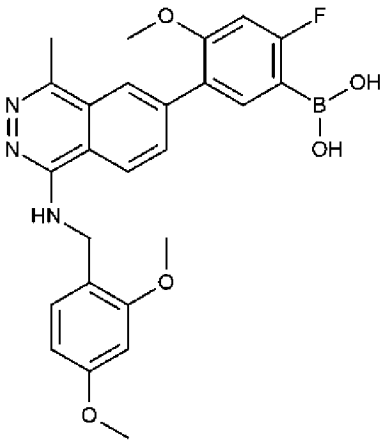
(50,0 мг, 0,100 ммоль) и триэтиламина (20,56 мкл, 0,150 ммоль) в DMF (1,104 мл) добавляли биотин-OSu (33,57 мг, 0,100 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.Добавляли воду и дихлорметан и фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-[2-(2-{2-[2-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси}этокси)этил]пентанамида (65 мг, 0,088 ммоль, выход 89,96%) в виде желтого стекловидного масла. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=735,7 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 79: 6-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



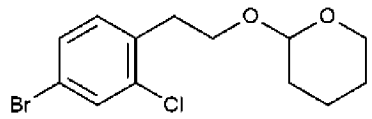
Смесь (5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (210,57 мг, 1,03 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (400,0 мг, 1,03 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (67,35 мг, 0,100 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,03 мл, 2,06 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель SNAP 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (315 мг, 0,673 ммоль, выход 65,34%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,69 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 6H), 4,66 (д, J=5,54 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,32, 2,39 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,35 (д, J=11,65 Гц, 1H), 7,58 (т, J=5,75 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,58, 1,70 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=468,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 80: [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-фтор-4-метоксифенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (7,44 мг, 0,030 ммоль), 6-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (310,0 мг, 0,660 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (25,27 мг, 0,050 ммоль), ацетат калия (195,06 мг, 1,99 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (504,71 мг, 1,99 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (16,85 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (286 мг, 0,599 ммоль, выход 90,45%) в виде бледно-желтого твердого вещества.ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,63 мин, МС (ИЭР) m/z=478,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 81: 2-[2-(4-бром-2-хлорфенил)этокси]оксан

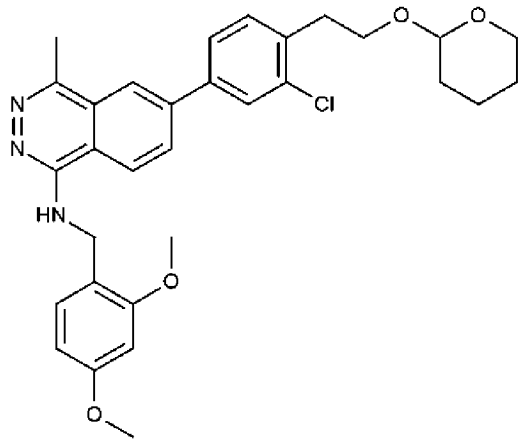


Стадия 1: 1 М раствор BH_3 в THF (16,83 мл, 16,83 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(4-бром-2-хлорфенил)уксусной кислоты (2,0 г, 8,02 ммоль) в THF (30 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем снова охлаждали при 0°C и по каплям добавляли воду (25 мл), а затем насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (25 мл, по каплям). EtOAc (50 мл) добавляли и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором и фильтровали через тонкий слой силикагеля, элюировали EtOAc и летучие вещества выпаривали.

Стадия 2: Масло, полученное на стадии 1, растворяли в DCM (0,038 мл) и 3,4-дигидро-2H-пиране (1,45 мл, 15,92 ммоль) и добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,1 г, 0,530 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Добавляли DCM (40 мл) и органические вещества промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием

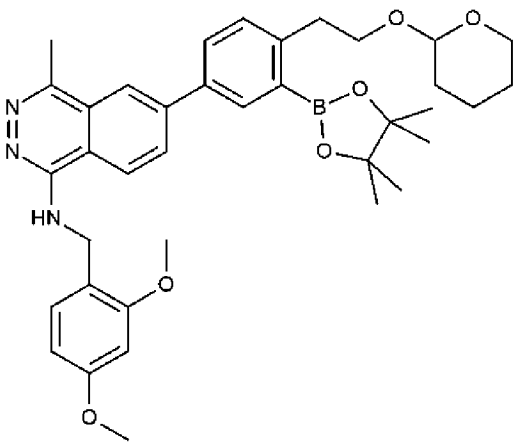
градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 2-[2-(4-бром-2-хлорфенил)этокси]оксана в смеси с побочными продуктами, полученными из 3,4-дигидро-2H-пирана (2,5 г) в виде масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,45 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 82: 6-[3-хлор-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



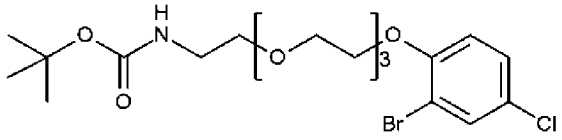
Смесь 2-[2-(4-бром-2-хлорфенил)этокси]оксана (380,09 мг, 1,19 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (350,0 мг, 0,990 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (991,0 мкл, 1,98 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (14,02 мл) дегазировали Ar в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (64,79 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[3-хлор-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (233 мг, 0,425 ммоль, выход 42,9%) в виде вязкого масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,95 мин, МС (ИЭР) m/z=548,5 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 83: 2 N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амин



Палладия (II) диацетат (4,77 мг, 0,020 ммоль), 6-[3-хлор-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (233,0 мг, 0,430 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (16,21 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (125,17 мг, 1,28 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (323,87 мг, 1,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12,66 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 9 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фталазин-1-амина (54 мг, 0,084 ммоль, выход 19,86%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,06 мин, МС (ИЭР) m/z=640,6 $[M+H]^+$.

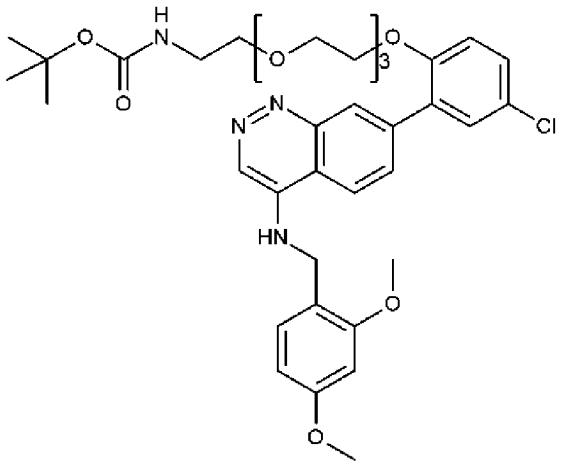
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 84: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



К суспензии 2-бром-4-хлорфенола (320,0 мг, 1,54 ммоль) и карбоната калия (426,39 мг, 3,09 ммоль) в DMF (3,548 мл) добавляли трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (604,48 мг, 1,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C всю ночь, затем ее концентрировали при пониженном давлении и остаток разводили EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (680 мг, 1,408 ммоль, выход 91,31%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,47 (д, J=2,93 Гц, 9H), 3,21-3,42 (м, 2H), 3,56 (т, J=5,10 Гц, 2H), 3,60-3,73 (м, 6H), 3,78-3,83 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 2H), 4,19 (т, J=4,85 Гц, 2H), 5,05 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,76, 2,53 Гц, 1H), 7,55

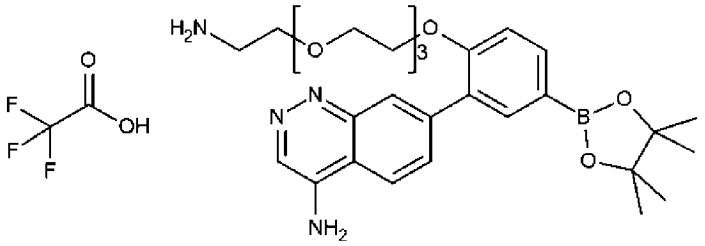
(д, J=2,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,29 мин, МС (ИЭР) m/z=482,3 и 484,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 85: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



Смесь трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (427,06 мг, 0,880 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (500,0 мг, 0,740 ммоль), [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48,68 мг, 0,070 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (12,41 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,74 мл, 1,49 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 5% до 50% с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (350 мг, 0,502 ммоль, выход 68,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,14 мин, МС (ИЭР) m/z=697,44 $[M+H]^+$.

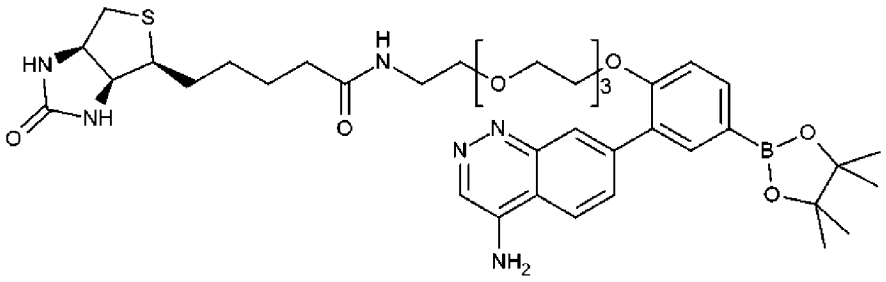
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 86: соль 7-[2-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты



Палладия (II) диацетат (4,51 мг, 0,020 ммоль), трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-

ил]феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтил]карбамат (350,0 мг, 0,400 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (19,14 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (118,24 мг, 1,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (305,94 мг, 1,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,61 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут в атмосфере N_2, а затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 80%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтил]карбамата (90 мг, 0,114 ммоль, выход 28,41%) в виде бесцветного масла и [3-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-[2-[2-[2-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламиноЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈфенил]бороновой кислоты (120 мг, 0,170 ммоль, выход 42,29%) в виде белого порошка. Эти промежуточные соединения объединяли и солюбилизировали в дихлорметане (2,5 мл), а затем добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диол (52,68 мг, 0,450 ммоль). Через 1 час добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем ее выпаривали и трижды упаривали с применением толуола с получением неочищенной соли 7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (159,9 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,54 мин, МС (ИЭР) m/z=539,44 $[M+H]^+$.

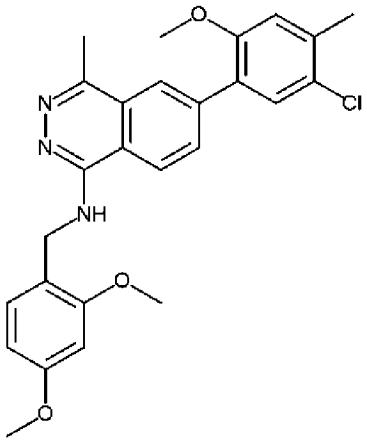
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 87: 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{2-[2-(2-{2-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтил}пентанамид



К раствору соли 7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (150,0 мг) и триэтиламина (20,56 мкл, 0,150 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли биотин-OSu (95,1 мг, 0,280 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.Добавляли воду и дихлорметан и фазы разделяли. Водную

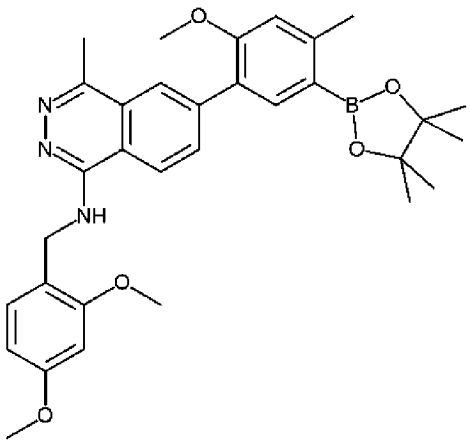
фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{2-[2-(2-{2-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтилЈпентанамида (200 мг) в виде желтого стекловидного масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,72 мин, МС (ИЭР) m/z=765,74 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 88: 6-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



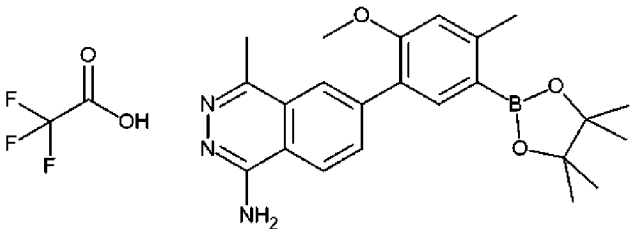
Смесь 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (240,17 мг, 0,850 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (300,0 мг, 0,770 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (386,34 мкл, 0,770 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,51 мг, 0,080 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 3% с получением 6-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (335 мг, 0,722 ммоль, выход 93,45%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,41 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,38 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,57 (т, J=5,76 Гц, 1H), 7,96-8,03 (м, 2H), 8,38 (д, J=8,52 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=464,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 89: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 6-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (335,0 мг, 0,720 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (550,07 мг, 2,17 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (27,54 мг, 0,060 ммоль), ацетата калия (212,58 мг, 2,17 ммоль) и палладия (II) диацетата (8,11 мг, 0,040 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (139 мг, 0,250 ммоль, выход 34,66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 2,56 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,47 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,35, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,56 (т, J=5,79 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,89 (дд, J=8,50, 1,72 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,57 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,02 мин, МС (ИЭР) m/z=556,5 $[M+H]^+$.

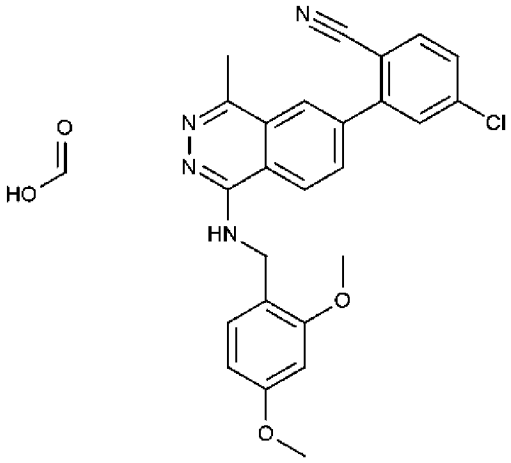
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 90: соль 6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (139,0 мг, 0,250 ммоль) в DCM (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл) перемешивали в течение 1

часа при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в Et_2O, перемешивали в течение 30 мин, фильтровали на воронке Хирша и сушили с получением соли 6-[2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (143 мг, 0,275 ммоль, выход 110,04%) в виде бледно-розового порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 2,58 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,07 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,49, 1,68 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,65 Гц, 1H), 8,65 (д, J=8,56 Гц, 1H), 9,07 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=406,3 $[M+H]^+$.

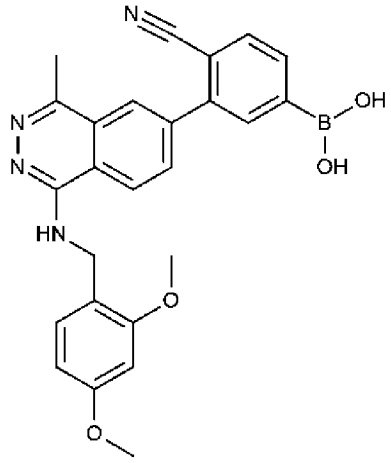
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 91: соль 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бензонитрила и муравьиной кислоты



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (300,0 мг, 0,770 ммоль) и 2-бром-4-хлорбензонитрила (167,32 мг, 0,770 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7,28 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,39 мл, 0,770 ммоль) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,53 мг, 0,080 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем ее перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP30) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 40% с получением соли 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бензонитрила и муравьиной кислоты (111 мг, 0,226 ммоль, выход 29,25%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,73 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,66-4,71 (м, 2 H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,69-7,74 (м, 1 H), 7,79 (дд, J=8,36, 1,98 Гц, 1 H), 8,00 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 8,14 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H), 8,16 (с, 1 H от HCOOH), 8,25 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,54 (д, J=8,58 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=445,23 $[M+H]^+$.

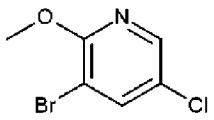
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 92: [4-циано-3-[1-[(2,4-

диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновая кислота



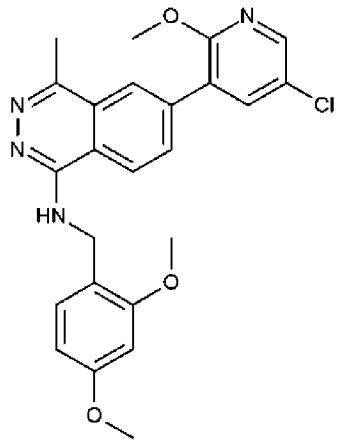
Палладия (II) диацетат (2,8 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (73,45 мг, 0,750 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (190,07 мг, 0,750 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (9,51 мг, 0,020 ммоль) и 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бензонитрил (111,0 мг, 0,250 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,856 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов.Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и фильтровали.Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP12 последовательно) с элюированием градиентом MeCN в воде от 2% до 100%, а затем MeCN+0,1% TFA с получением [4-циано-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (35 мг, 0,077 ммоль, выход 30,88%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z=455,35$[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 93: 3-бром-5-хлор-2-метоксипиридин



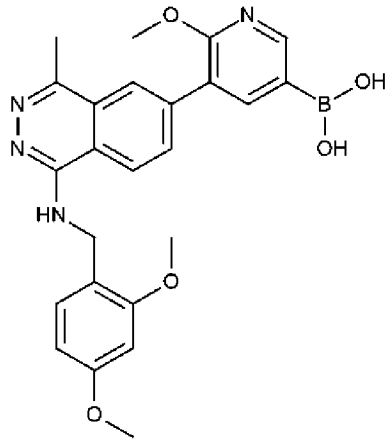
К раствору 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина (1,0 г, 4,75 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 25% вес/вес раствор метоксида натрия в MeOH (1,3 мл, 5,7 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали и твердый остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 3-бром-5-хлор-2-метоксипиридина (980 мг, 4,405 ммоль, выход 92,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,93 (с, 3 H), 8,24-8,26 (м, 1 H), 8,26-8,28 (м, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,17 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 94: 6-(5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 3-бром-5-хлор-2-метоксипиридина (188,97 мг, 0,850 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (300,0 мг, 0,850 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,42 мл, 0,850 ммоль) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55,53 мг, 0,080 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем ее перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 60% с получением 6-(5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (140 мг, 0,310 ммоль, выход 36,55%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,71 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 4,67 (д, J=5,28 Гц, 2 H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,12 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,62 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 8,10 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H), 8,14 (д, J=2,64 Гц, 1 H), 8,16 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 8,42 (д, J=8,58 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=451,33 $[M+H]^+$.

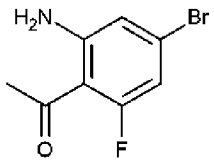
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 95: [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-метоксипиридин-3-ил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (3,35 мг, 0,010 ммоль), 6-(5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (140,0 мг, 0,300 ммоль),

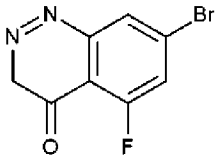
дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,37 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (87,75 мг, 0,890 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (227,07 мг, 0,890 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,88 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 3 часов.Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали.Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 100%, а затем MeOH с получением [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-метоксипиридин-3-ил]бороновой кислоты (54 мг, 0,117 ммоль, выход 39,36%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,65 мин, МС (ИЭР) m/z=461,35 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 96: 1-(2-амино-4-бром-6-фторфенил)этанон



Перемешанный раствор 3-бром-5-фторанилина (2 г, 10,53 ммоль) и сухой ацетонитрил (5,5 мл, 105,26 ммоль) в сухом толуоле (14 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 1 M раствор трихлорборана в DCM (12,8 мл, 12,8 ммоль) при поддержании температуры ниже 10°C. Далее добавляли трихлоралюман (1,895 г, 14,21 ммоль) небольшими порциями при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили 20 мл 2 M раствора HCl. Смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы собирали, фильтровали через картридж фазового разделителя и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 25% с получением 1-(2-амино-4-бром-6-фторфенил)этанона (594 мг, 0,862 ммоль, выход 24,3%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2,60 (д, J=8,26 Гц, 3H), 6,40 (с, 2H), 6,54 (дд, J=11,64, 1,88 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=1,90, 1,25 Гц, 1H).ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,08 мин, МС (ИЭР) m/z=232,03 и 234,03 $[M+H]^+$.

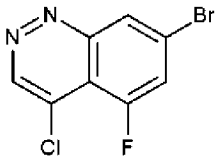
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 97: 7-бром-5-фторциннолин-4-ола гидрохлорид



1-(2-амино-4-бром-6-фторфенил)этанон (200,0 мг, 0,860 ммоль) растворяли в 12 M растворе хлористоводородной кислоты (4,98 мл, 59,78 ммоль) и воды (2 мл), затем смесь

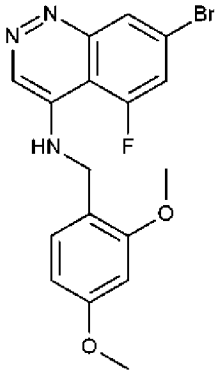
охлаждали до -5°C в бане с ледяным солевым раствором. Медленно добавляли раствор нитрита натрия (62,36 мг, 0,900 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, затем температуру повышали до 60°C, перемешивали в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок фильтровали, промывали водой, сушили и собирали с получением 7-бром-5-фторциннолин-4-ола гидрохлорида (130 мг, 0,465 ммоль, выход 53,97%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,60 (дд, J=11,95, 1,94 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=1,98, 1,20 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z=279,4 и 281,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 98: 7-бром-4-хлор-5-фторциннолин



Раствор 7-бром-5-фторциннолин-4-ола гидрохлорида (189,75 мг, 0,680 ммоль) в оксихлориде фосфора (0,5 мл, 0,680 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем избыток оксихлорида фосфора удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-4-хлор-5-фторциннолина (198 мг, 0,757 ммоль, выход 111,53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=260,99 и 263,04 $[M+H]^+$.

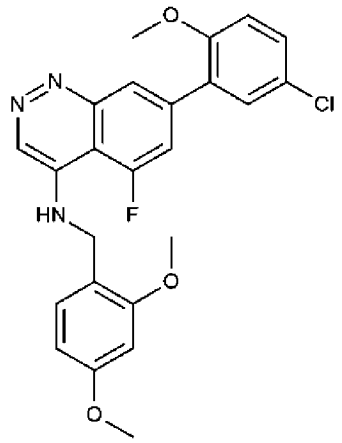
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 99: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,2 мл, 1,33 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлор-5-фторциннолина (173,77 мг, 0,660 ммоль) в этаноле (2,172 мл) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOAc и полученную суспензию фильтровали на воронке Хирша с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амина (145 мг,

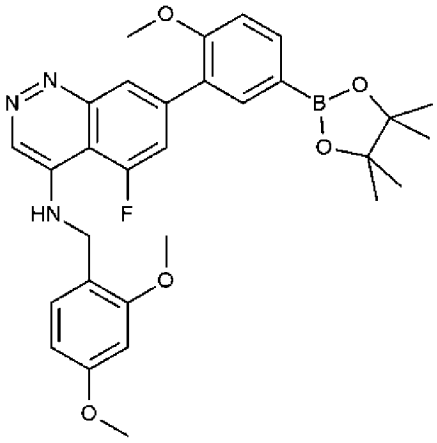
0,370 ммоль, выход 55,63%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=392,1 и 394,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 100: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амин



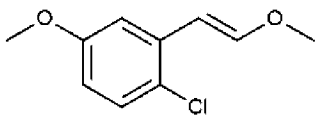
Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (73,19 мг, 0,390 ммоль) и 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амина (140,0 мг, 0,360 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3,267 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (360 мкл, 0,71 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (23,34 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 5% до 40% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амина (124 мг, 0,273 ммоль, выход 76,54%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,00 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 5,72 (д, J=8,81 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 6,35 (д, J=8,86 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,33 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,84, 2,59 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,63 Гц, 1H), 6,72 (д, J=14,22 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,79 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=454,89 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 101: получение N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина



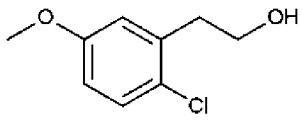
Палладия (II) диацетат (3,09 мг, 0,010 ммоль), 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фторциннолин-4-амин (125,0 мг, 0,280 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (13,13 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (81,08 мг, 0,830 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (209,8 мг, 0,830 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,754 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут в атмосфере N_2, а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc/метанола (90:10) в дихлорметане от 0% до 100% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-7-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина (95 мг, 0,174 ммоль, выход 63,25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,95 мин, МС (ИЭР) m/z=456,41 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 102: 1-хлор-4-метокси-2-(2-метоксиэтенил)бензол



К раствору метоксиметил(трифенил)фосфония хлорида (1205,7 мг, 3,52 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до 0°C, добавляли трет-бутоксид калия (427,55 мг, 3,81 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 2-хлор-5-метоксибензальдегид (0,5 г, 2,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 1-хлор-4-метокси-2-(2-метоксиэтенил)бензола (650 мг, 3,272 ммоль, выход 111,64%) в виде смеси изомеров. ЖХ-МС (способ A): в. у. (изомер 1) 1,19 мин и в. у. (изомер 2) 1,20 мин, МС (ИЭР) m/z=199,0 $[M+H]^+$.

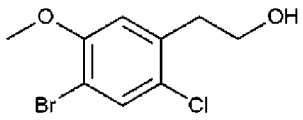
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 103: 2-(2-хлор-5-метоксифенил)этанол



Стадия 1: 6 М раствор хлористоводородной кислоты (5,0 мл, 30 ммоль) добавляли к раствору 1-хлор-4-метокси-2-(2-метоксиэтенил)бензола (650,0 мг, 3,27 ммоль) в THF (10 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. EtOAc добавляли и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении.

Стадия 2: Неочищенное соединение, полученное на стадии 1 (610 мг, 3,3 ммоль), растворяли в метаноле (5 мл) и частями добавляли боргидрид натрия (112,49 мг, 2,97 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение 2 ч и осторожно добавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали Et_2O (80 мл) и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 2-(2-хлор-5-метоксифенил)этанола (391 мг, 2,095 ммоль, выход 64% за две стадии) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,81 (т, J=7,13 Гц, 2H), 3,59 (тд, J=7,11, 5,33 Гц, 2H), 4,71 (т, J=5,33 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,78, 3,07 Гц, 1H), 6,92 (д, J=3,07 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,78 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

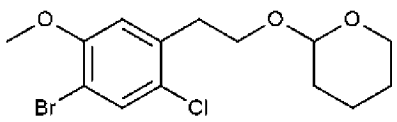
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 104: 2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этанол



NBS (398,61 мг, 2,24 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-хлор-5-метоксифенил)этанола (380,0 мг, 2,04 ммоль) в THF (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли другую аликвоту NBS (108,71 мг, 0,610 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 6 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этанола (160 мг, 0,603 ммоль, выход 29,6%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,83 (т, J=7,01 Гц, 2H), 3,61 (тд, J=7,01, 5,51 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,74 (т, J=5,37 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

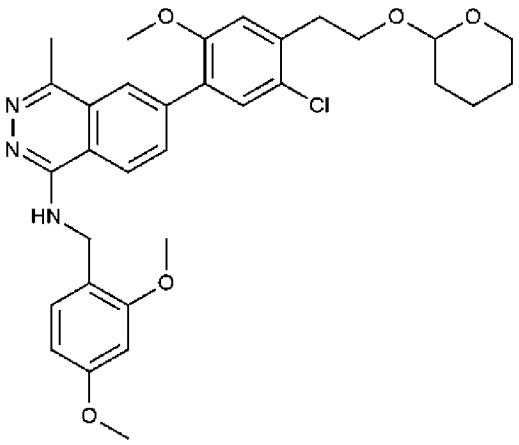
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 105: 2-[2-(4-бром-2-хлор-5-

метоксифенил)этокси]оксан



К раствору 2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этанола (160,0 мг, 0,600 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (82,46 мкл, 0,900 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (5,73 мг, 0,030 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, разбавляли DCM (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 2-[2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этокси]оксана (130 мг, 0,372 ммоль, выход 61,7%) в виде масла. ЯМР анализ показывал, что продукт содержал некоторые примеси. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10-2,13 (м, 6H), 2,93 (тд, J=6,85, 1,73 Гц, 2H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,54-3,67 (м, 2H), 3,77-3,87 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,59 (т, J=3,48 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,64 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,41 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

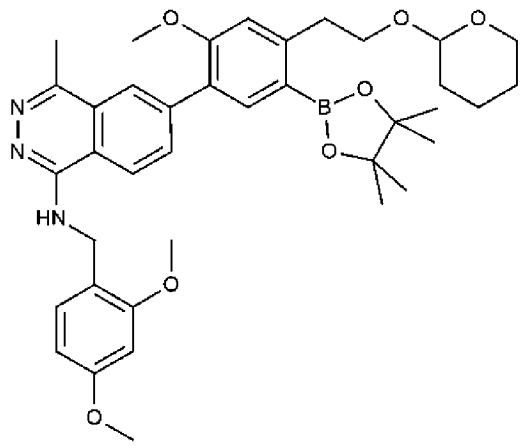
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 106: 6-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 2-[2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этокси]оксана (128,7 мг, 0,370 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (130,0 мг, 0,370 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (368,08 мкл, 0,740 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,008 мл) дегазировали Ar в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (24,06 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-

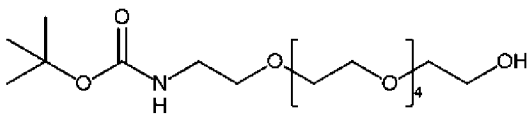
метилфталазин-1-амина (94 мг, 0,163 ммоль, выход 44,18%) в виде вязкого масла. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=578,5 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 107: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



Палладия (II) диацетат (1,83 мг, 0,010 ммоль), 6-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (94,0 мг, 0,160 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (6,2 мг, 0,010 ммоль), ацетат калия (47,87 мг, 0,490 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (123,87 мг, 0,490 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,109 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (11 мг, 0,016 ммоль, выход 10,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,06 мин, МС (ИЭР) m/z=670,7 $[M+H]^+$.

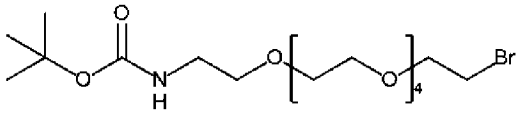
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 108: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



К перемешанному раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (500,0 мг, 1,78 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C частями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (465,43 мг, 2,13 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

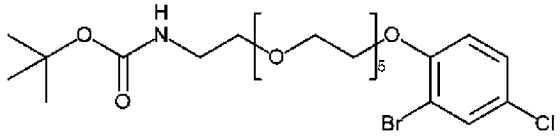
давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием EtOAc с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (680 мг, 1,783 ммоль, выход 100,31%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,38 (с, 9H), 3,06 (к, J=6,03 Гц, 2H), 3,35-3,44 (м, 4H), 3,51 (дд, J=5,82, 0,98 Гц, 18H), 4,56 (ушир. с, 1H), 6,74 (с, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 109: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (380,0 мг, 1 ммоль) и трифенилфосфина (313,54 мг, 1,2 ммоль) в сухом CH_3CN (2,49 мл) при 0°C частями добавляли тетрабромметан (396,43 мг, 1,2 ммоль) . Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата в смеси с трифенилфосфиноксидом (840 мг) в виде бесцветного масла. Этот материал переносили далее без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,38 (с, 9H), 3,06 (к, J=6,03 Гц, 2H), 3,38 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,47-3,61 (м, 18H), 3,74 (т, J=5,78 Гц, 2H).

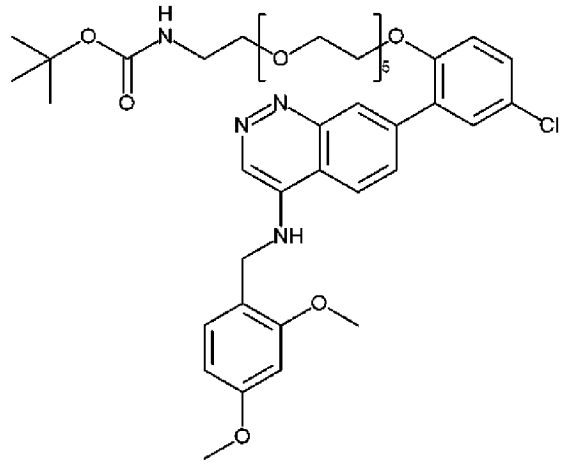
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 110: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



Смесь трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (840 мг), 2-бром-4-хлорфенола (180,0 мг, 0,870 ммоль) и карбоната калия (239,84 мг, 1,74 ммоль) в сухом DMF (2,41 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с подобным остатком, полученным в результате отдельной реакции, проведенной с помощью той же процедуры, но начиная с 50 мг 2-бром-4-хлорфенола. Объединенные остатки очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 95% с получением частично чистого продукта. Смесь дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×30 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1%

HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (450 мг, 0,788 ммоль, выход 61,8% за 2 стадии) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,37 (с, 9H), 3,06 (к, J=6,03 Гц, 2H), 3,37 (т, J=6,14 Гц, 2H), 3,45-3,57 (м, 14H), 3,60-3,66 (м, 2H), 3,72-3,81 (м, 2H), 4,13-4,23 (м, 2H), 6,73 (т, J=5,55 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,85, 2,58 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,26 мин, МС (ИЭР) m/z=570,5 и 572,4 $[M+H]^+$.

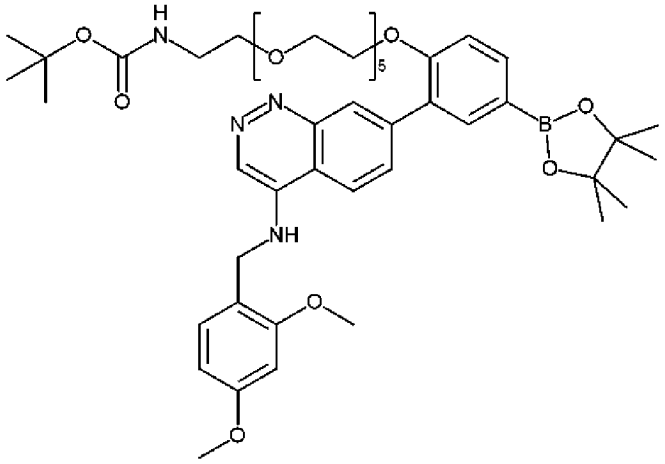
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 111: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



Смесь [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (356,44 мг, 0,530 ммоль) и трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (300,0 мг, 0,530 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,26 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (525,49 мкл, 1,05 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (34,35 мг, 0,050 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (85 мг, 0,108 ммоль, выход 20,6%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,36 (с, 9H), 3,04 (к, J=6,02 Гц, 2H), 3,35 (т, J=6,17 Гц, 2H), 3,38-3,49 (м, 14H), 3,49-3,53 (м, 2H), 3,68-3,72 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,19 (дд, J=5,67, 3,58 Гц, 2H), 4,52 (д, J=5,83 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,39 Гц, 1H), 6,72 (т, J=5,87 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,80, 2,67 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,70 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,79, 1,84 Гц, 1H), 8,01 (т, J=5,97 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,81 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,85 Гц, 1H),

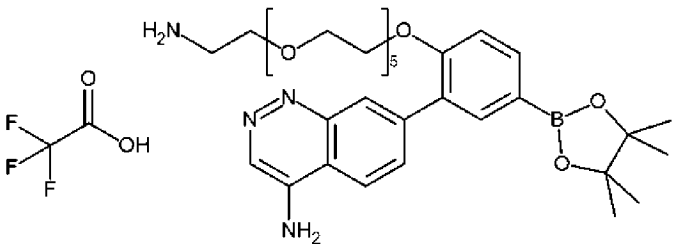
8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=700,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 112: трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат



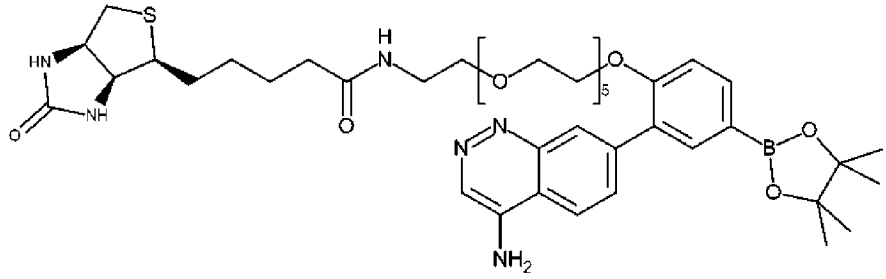
Смесь N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (85,0 мг, 0,108 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (111,56 мг, 0,440 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (6,98 мг, 0,010 ммоль), ацетата калия (43,11 мг, 0,440 ммоль) и палладия (II) диацетата (1,64 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 2% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (58 мг, 0,066 ммоль, выход 45,17%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 1,36 (с, 9H), 3,04 (к, J=6,03 Гц, 2H), 3,33-3,49 (м, 16H), 3,53 (т, J=3,28 Гц, 2H), 3,66-3,79 (м, 5H), 3,89 (с, 3H), 4,24 (т, J=4,67 Гц, 2H), 4,52 (д, J=5,85 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,42, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,68-6,75 (м, 1H), 7,17 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,76 Гц, 1H), 7,69-7,77 (м, 2H), 7,85 (дд, J=8,80, 1,83 Гц, 1H), 8,00 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=877,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 113: соль 7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (55,0 мг, 0,060 ммоль) в DCM (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM/MeOH (1/1) и фильтровали через целит. Органическую фазу выпаривали с получением соли 7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (50 мг, 0,074 ммоль, выход 100%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 2,97 (к, J=5,53 Гц, 2H), 3,37-3,59 (м, 18H), 3,75 (дд, J=5,55, 3,28 Гц, 2H), 4,23-4,30 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,71-7,81 (м, 4H), 8,00 (д, J=1,65 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,91, 1,64 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,97 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,75 (ушир. с, 1H), 9,89 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,57 мин, МС (ИЭР) m/z=627,6 $[M+H]^+$.

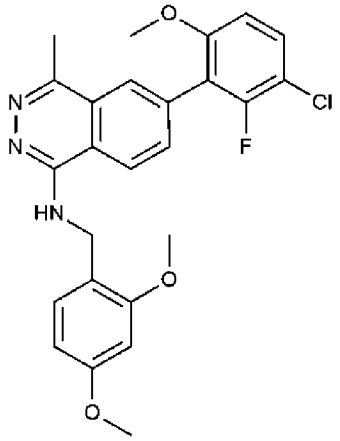
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 114: 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{17-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ил}пентанамид



Смесь соли 7-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циннолин-4-амина и трифторуксусной кислоты (50,0 мг, 0,080 ммоль) и биотина-OSu (27,24 мг, 0,080 ммоль) в сухом DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил]-N-{17-[2-(4-аминоциннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ил}пентанамида (60 мг, 0,070 ммоль, выход 88,16%) в

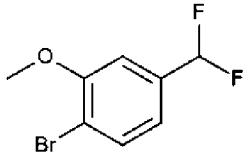
виде желтого стекловидного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (с, 12H), 1,40-1,54 (м, 4H), 1,55-1,70 (м, 2H), 2,06 (т, J=7,41 Гц, 2H), 2,78-2,83 (м, 2H), 3,04-3,13 (м, 2H), 3,17 (к, J=5,86 Гц, 2H), 3,37 (т, J=5,92 Гц, 2H), 3,39-3,65 (м, 15H), 3,74-3,78 (м, 2H), 4,07-4,19 (м, 1H), 4,22-4,35 (м, 3H), 7,27 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,66 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,28, 1,65 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,73 Гц, 1H), 8,02-8,08 (м, 2H), 8,52 (д, J=8,31 Гц, 2H), 9,87 (с, 1H), 10,00 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,73 мин, МС (ИЭР) m/z=853,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 115: 6-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-метоксибензола (233,6 мг, 0,820 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (300,0 мг, 0,820 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (815,45 мкл, 1,63 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (53,31 мг, 0,080 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP- NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (233 мг, 0,498 ммоль, выход 61,06%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,65 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,61 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,37, 2,38 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,14, 1,46 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,78-7,92 (м, 1H), 7,98 (т, J=1,29 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,49 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=468,3 $[M+H]^+$.

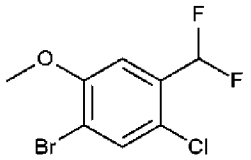
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 116: 1-бром-4-(дифторметил)-2-метоксибензол



DAST (0,52 мл, 3,95 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-бром-3-

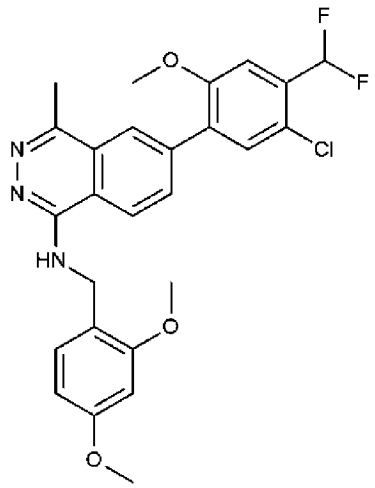
метоксибензальдегида (500 мг, 2,325 ммоль) в дихлорметане (2,325 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Затем ее гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 30% с получением 1-бром-4-(дифторметил)-2-метоксибензола (520 мг, 2,194 ммоль, выход 94,35%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,96 (с, 3H), 6,63 (т, J=56,35 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,11, 1,65 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,03, 1,25 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 117: 1-бром-5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксибензол



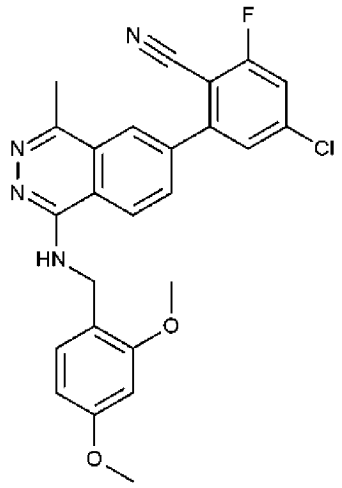
К раствору 1-бром-4-(дифторметил)-2-метоксибензола (520,0 мг, 2,19 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) и DMF (8 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (292,93 мг, 2,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 суток, затем ее охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$. Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 90%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-бром-5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксибензола (90 мг, 0,332 ммоль, выход 15,11%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,96 (с, 3H), 6,92 (т, J=54,85 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,33 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,24 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 118: 6-[5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксифенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-бром-5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксибензола (80,0 мг, 0,290 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (122,44 мг, 0,290 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1,228 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (290 мкл, 0,590 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (19,26 мг, 0,030 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 5% до 50% с получением 6-[5-хлор-4-(дифторметил)-2-метоксифенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (60 мг, 0,120 ммоль, выход 40,73%) в виде вязкого масла. ЖХ-МС (способ B): в. у. 1,14 мин, МС (ИЭР) m/z=500,8 $[M+H]^+$.

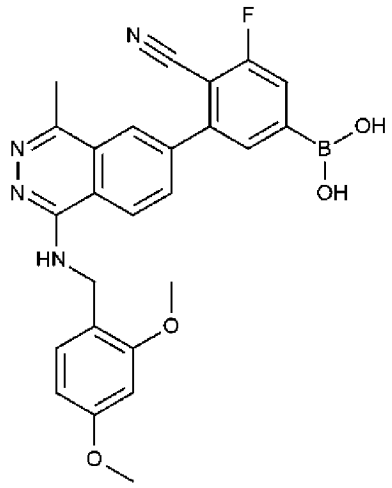
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 119: 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-фторбензонитрил



Сосуд для микроволновой обработки заполняли [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислотой (150,0 мг, 0,370 ммоль), 2-бром-4-хлор-6-фторбензонитрилом (94,2 мг, 0,400 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II) (23,88 мг, 0,040 ммоль) в 1,2-

диметоксиэтане (3,653 мл) и водном раствор 2 н карбоната натрия (0,37 мл, 0,730 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, а затем перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Ее затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 5% до 80% с получением 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-фторбензонитрила (110 мг, 0,238 ммоль, выход 65,06%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,73 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,72 (т, J=5,64 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=1,94, 0,87 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,25, 1,91 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,50, 1,85 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,82 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,57 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z=463,9 $[M+H]^+$.

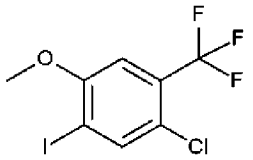
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 120: [4-циано-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фторфенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (2,55 мг, 0,010 ммоль), 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-6-фторбензонитрил (105,0 мг, 0,230 ммоль), ацетат калия (66,78 мг, 0,680 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,80 мг, 0,020 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (172,8 мг, 0,680 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,181 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут N_2 и перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [4-циано-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фторфенил]бороновой кислоты (45 мг, 0,095 ммоль, выход 42,01%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A):

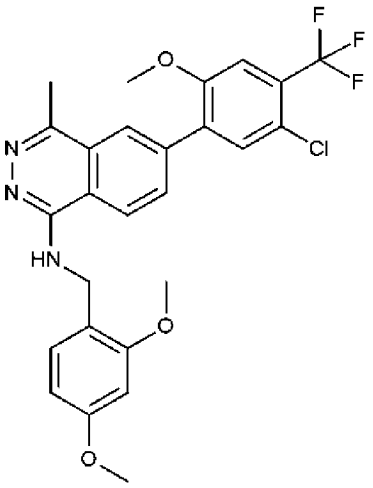
в. у. 0,72 мин, МС (ИЭР) m/z=473,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 121: 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензол



К раствору 1-хлор-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (1,0 г, 4,75 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (1,46 г, 5,7 ммоль) и йод (1,32 г, 5,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали 20% водным раствором $Na_2S_2O_3$, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали с получением неочищенного 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (780 мг, 2,31 ммоль, выход 48,8%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,93 (с, 3H), 7,28 (с, 1H), 8,13 (д, J=0,82 Гц, 1H).

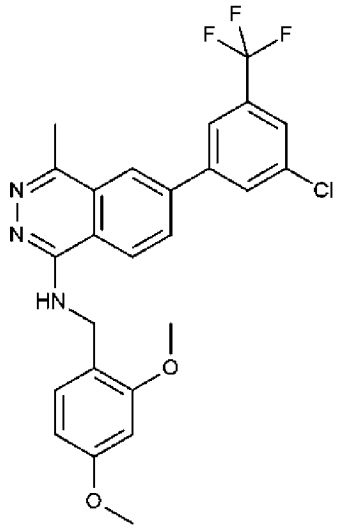
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 122: 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (381,09 мг, 1,13 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (400,0 мг, 1,13 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (1132,57 мкл, 2,27 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,333 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (74,04 мг, 0,110 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (237 мг, 0,458 ммоль, выход 40,4%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с,

3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,60 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,39, 2,41 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,74 Гц, 1H), 7,86 (д, J=0,82 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,53, 1,74 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=518,3 $[M+H]^+$.

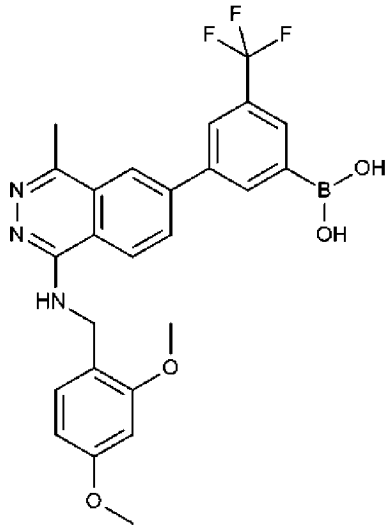
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 123: 6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 3-бром-5-хлорбензотрифторида (183,65 мг, 0,710 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (250,0 мг, 0,710 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (707,85 мкл, 1,42 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (46,28 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (156 мг, 0,320 ммоль, выход 45,17%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

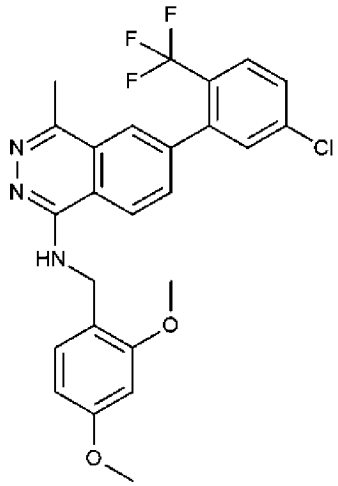
2,78 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,5 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,00-7,89 (м, 1H), 8,24 (тд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 2H), 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,62-8,44 (м, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=488,32 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 124: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (3,59 мг, 0,020 ммоль), 6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (156,0 мг, 0,320 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (12,19 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (94,14 мг, 0,960 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (243,58 мг, 0,960 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8,478 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин Ar, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (90 мг, 0,181 ммоль, выход 56,61%) в виде бледно-желтого твердого вещества.ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=498,37 $[M+H]^+$.

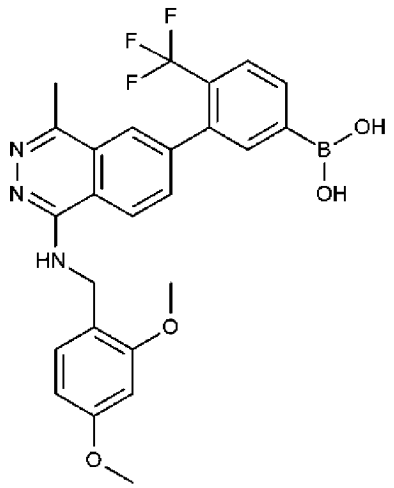
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 125: 6-[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Сосуд для микроволновой обработки заполняли [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислотой (150,0 мг, 0,420

ммоль), 2-бром-4-хлорбензотрифторидом (110,19 мг, 0,420 ммоль), [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II) (27,77 мг, 0,040 ммоль) и водным раствором 2 н карбоната натрия (0,42 мл, 0,850 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,229 мл) и смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, а затем перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Ее затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP50) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 15% с получением 6-[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (240 мг, 0,89 ммоль, выход 56,95%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,56 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,35, 2,39 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,79 (ддд, J=8,55, 2,20, 0,91 Гц, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,56 Гц, 2H), 8,45 (д, J=8,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=488,3 $[M+H]^+$.

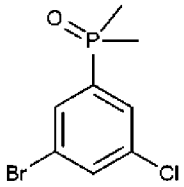
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 126: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметил)фенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (2,876 мг, 0,013 ммоль), 6-[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (125,0 мг, 0,256 ммоль), ацетат калия (75,43 мг, 0,769 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (12,21 мг, 0,026 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (195,18 мг, 0,769 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,597 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут N_2 и перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (95 мг, 0,191 ммоль,

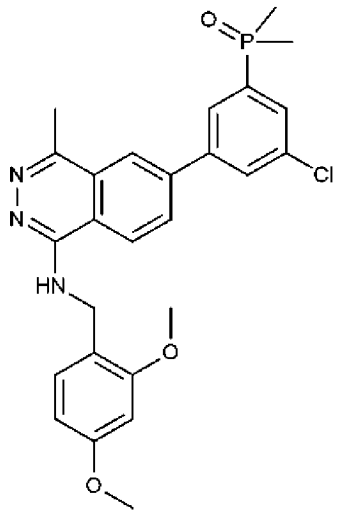
выход 74,57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,53 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,84-7,94 (м, 3H), 8,04 (д, J=7,87 Гц, 1H), 8,44-8,49 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=498,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 127: 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорилбензол



1-Бром-3-хлор-5-йодбензол (500,0 мг, 1,58 ммоль), диметилфосфина оксид (122,97 мг, 1,58 ммоль), триэтиламин (0,22 мл, 1,58 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенил-3-пента-1,4-диенонпалладий (144,28 мг, 0,160 ммоль) и (5-дифенилфосфино-9,9-диметил-4-ксантенил)-дифенилфосфин (91,16 мг, 0,160 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,901 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Смесь дегазировали N_2 в течение 10 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 15% с получением 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорилбензола (240 мг, 0,897 ммоль, выход 56,95%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,68 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 7,83 (ддд, J=11,09, 1,97, 1,15 Гц, 1H), 7,87-7,97 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,75 мин, МС (ИЭР) m/z=267,06 и 269,06 $[M+H]^+$.

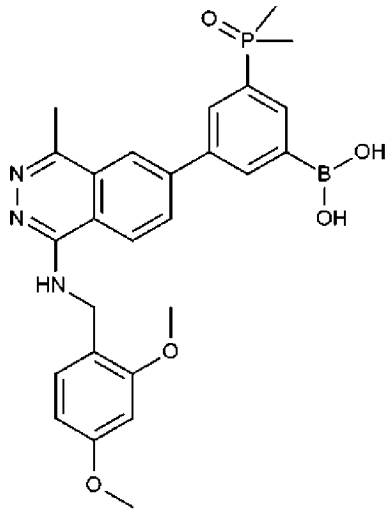
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 128: 6-(3-хлор-5-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



[1-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновую кислоту (200,0 мг, 0,510 ммоль), 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорилбензол (149,96 мг, 0,560

ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,32 мг, 0,050 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтане (5,097 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,51 мл, 1,02 ммоль). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 минут и перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 15% с получением 6-(3-хлор-5-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (110 мг, 0,222 ммоль, выход 43,52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,68 мин, МС (ИЭР) m/z=496,4 $[M+H]^+$.

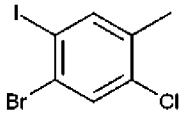
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 129: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-диметилфосфорилфенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (2,49 мг, 0,010 ммоль), 6-(3-хлор-5-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (110,0 мг, 0,220 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (10,57 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (65,3 мг, 0,670 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (168,97 мг, 0,670 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,285 мл) в сосуде для микроволнового облучения. Полученную смесь дегазировали в течение 10 минут при помощи N_2 и перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 70%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-диметилфосфорилфенил]бороновой кислоты (94 мг, 0,186 ммоль, выход 83,87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,57 мин, МС (ИЭР) m/z=506,4

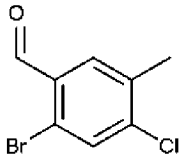
$[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 130: 1-бром-5-хлор-2-йод-4-метилбензол



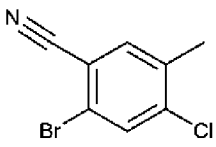
4-Бром-2-хлор-1-метилбензол (2,0 г, 9,73 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл) и добавляли NIS (2,19 г, 9,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, наблюдали образование осадка. Осадок отфильтровывали, затем растворяли в EtOAc и промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$, водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 1-бром-5-хлор-2-йод-4-метилбензола (2,67 г, 8,057 ммоль, выход 82,78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,24 (д, J=0,77 Гц, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,93 (д, J=0,83 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 131: 2-бром-4-хлор-5-метилбензальдегид



К раствору 1-бром-5-хлор-2-йод-4-метилбензола (2,67 г, 8,06 ммоль) в THF (100 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота, добавляли по каплям 1,6 М раствор *н*-бутиллития в гексанах (6,04 мл, 9,67 ммоль) Смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C, затем добавляли N, N-диметилформамид (0,87 мл, 11,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl добавляли по каплям и водный слой экстрагировали Et_2O (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 2-бром-4-хлор-5-метилбензальдегида (1,05 г, 4,497 ммоль, выход 55,81%, чистота 80%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,37 (с, 3H), 7,82- 7,85 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 132: 2-бром-4-хлор-5-метилбензонитрил

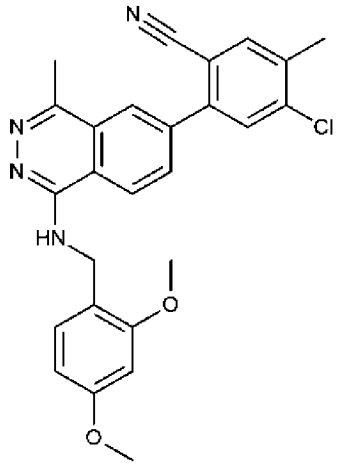


Стадия 1: К раствору 2-бром-4-хлор-5-метилбензальдегида (1,05 г, 4,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли тригидрат ацетата натрия (1223,9 мг, 8,99 ммоль), а затем гидроксиламина гидрохлорид (437,49 мг, 6,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и летучие вещества выпаривали. Остаток твердого вещества переносили в DCM (50 мл) и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и растворитель выпаривали.

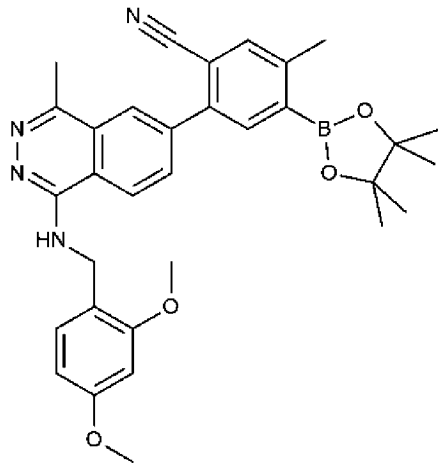
Стадия 2: Неочищенный материал из стадии 1 растворяли в DCM (25 мл) и добавляли триэтиламин (1,73 мл, 12,43 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трифлатный ангидрид (0,84 мл, 4,97 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-5-метилбензонитрила (567 мг, 2,46 ммоль, выход 54,6% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,33 (с, 3H), 8,01 (с, 1H), 8,06 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 140,09, 137,35, 136,97, 133,32, 122,56, 117,21, 113,66, 19,33.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 133: 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метилбензонитрил



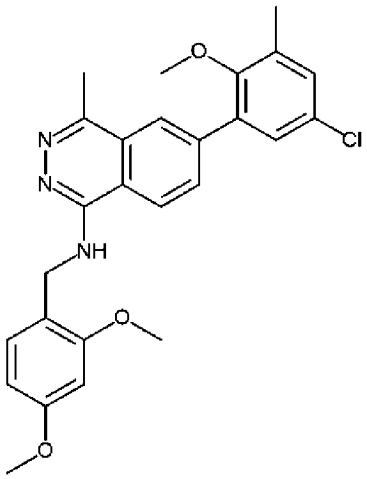
Смесь 2-бром-4-хлор-5-метилбензонитрила (228,41 мг, 0,990 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (350,0 мг, 0,990 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (991,0 мкл, 1,98 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,4 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (64,79 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метилбензонитрила (210 мг, 0,458 ммоль, выход 46,17%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,45 (с, 3 H), 2,72 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 4,67 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 6,43 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,71 (т, J=5,6 Гц, 1 H), 7,86-7,99 (м, 1 H), 8,07-8,14 (м, 1 H), 8,09-8,13 (м, 1 H), 8,18-8,24 (м, 1 H), 8,52 (д, J=8,6 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у.=0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=459,28 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 134: 2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил



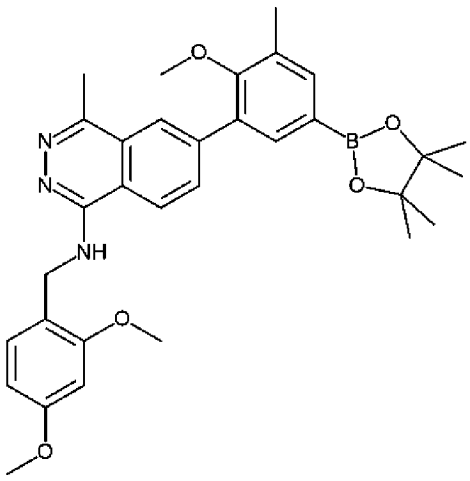
Палладия (II) диацетат (5,14 мг, 0,020 ммоль), 4-хлор-2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метилбензонитрил (210,0 мг, 0,460 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (17,45 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (134,72 мг, 1,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (348,59 мг, 1,37 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (11,4 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин при помощи Ar, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением 2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (105 мг, 0,191 ммоль, выход 41,69%) в виде смеси сложного эфира бороновой кислоты и бороновой кислоты.ЖХ-МС (способ A): в. у. (бороновая кислота)=0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=469,38 $[M+H]^+$. в. у. (сложный эфир бороновой кислоты)=1,00 мин; МС (ИЭР) m/z=551,49 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 135: 6-(5-хлор-2-метокси-3-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



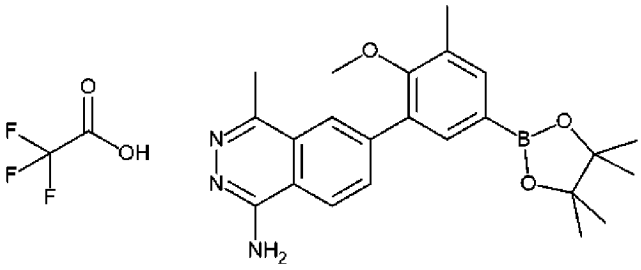
Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (374,91 мг, 1,06 ммоль) и 1-бром-5-хлор-2-метокси-3-метилбензола (250,0 мг, 1,06 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1061,53 мкл, 2,12 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (69,4 мг, 0,110 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 2xSNAP 28 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 6-(5-хлор-2-метокси-3-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (250 мг, 0,539 ммоль, выход 50,76%) в виде желтого/коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,32 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,54 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=2,69, 0,84 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,71 Гц, 1H), 7,62 (т, J=5,80 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,50, 1,74 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,75 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,64 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=464,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 136: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 6-(5-хлор-2-метокси-3-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (250,0 мг, 0,460 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (348,92 мг, 1,37 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (17,47 мг, 0,040 ммоль), ацетата калия (134,85 мг, 1,37 ммоль) и палладия (II) диацетата (5,14 мг, 0,020 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×30 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (118 мг, 0,212 ммоль, выход 46,38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 2,34 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,52 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,41 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,63 Гц, 1H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,99 (дд, J=8,54, 1,72 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,70 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=556,5 $[M+H]^+$.

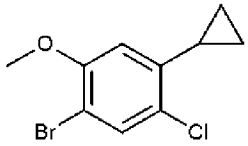
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 137: соль 6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



Раствор N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (115,0 мг, 0,210 ммоль) в DCM (8 мл) и трифторуксусной кислоте (8 мл) перемешивали в течение 3,5 часов при комнатной температуре, затем его концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM/MeOH (1/1) и фильтровали через целит. Органическую фазу выпаривали с получением соли 6-[2-метокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (94 мг, 0,232 ммоль, выход 100%) в виде бледно-розового стекловидного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 2,35 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,39 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,56 Гц, 1H), 9,19 (ушир. с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=406,3 $[M+H]^+$.

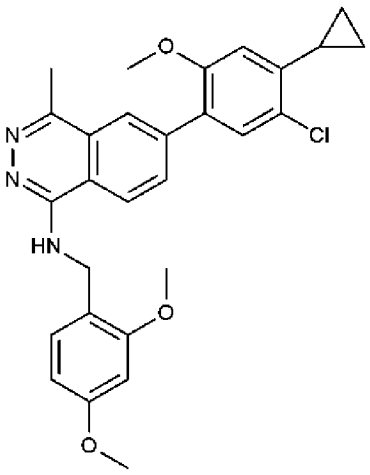
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 138: 1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-

метоксибензол



Смесь 1-бром-5-хлор-4-йод-2-метоксибензола (500,0 мг, 1,44 ммоль), трикалийфосфата (929,63 мг, 4,32 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (123,64 мг, 1,44 ммоль) в 1,4-диоксане (7,197 мл) дегазировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (105,61 мг, 0,140 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C всю ночь.Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 25% с получением 1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-метоксибензола (270 мг, 1,032 ммоль, выход 71,72%) в виде бесцветного масла. Продукт выделяли в виде смеси с 1-бром-5-хлор-4-йод-2-метоксибензолом (~30%). Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 0,66-0,72 (м, 2H), 1,03-1,08 (м, 2H), 2,16 (тт, J=8,35, 5,34 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 6,48 (с, 1H), 7,53 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,39 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

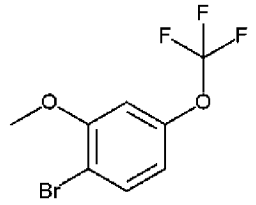
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 139: 6-(5-хлор-4-циклопропил-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



[1-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновую кислоту (200,0 мг, 0,570 ммоль), 1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-метоксибензол (211,58 мг, 0,570 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (37,02 мг, 0,060 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтане (4,247 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,57 мл, 1,13 ммоль). Смесь дегазировали N_2 в течение 10 минут и перемешивали при 70°C в течение 3 часов.Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в

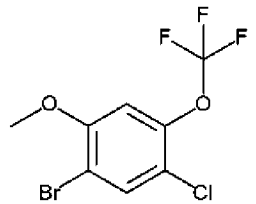
циклогексане от 10% до 90% с получением 6-(5-хлор-4-циклопропил-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (140 мг, 0,286 ммоль, выход 50,46%) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,83-0,91 (м, 2H), 1,07 (тд, J=6,19, 5,54, 3,09 Гц, 2H), 2,22 (тт, J=8,38, 5,24 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,62 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,57 (т, J=5,57 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,59, 1,75 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=490,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 140: 1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензол



К раствору 2-бром-5-(трифторметокси)фенола (1,0 г, 3,89 ммоль) в DMF (23 мл) карбонат калия (806,67 мг, 5,84 ммоль) и йодметан (0,36 мл, 5,84 ммоль) добавляли в таком порядке при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем ее разбавляли EtOAc и промывали дважды водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением трет-бутил-1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (950 мг, 3,505 ммоль, выход 90,08%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,88 (с, 3H), 6,89-6,96 (м, 1H), 7,14 (д, J=2,63 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,67 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,26 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

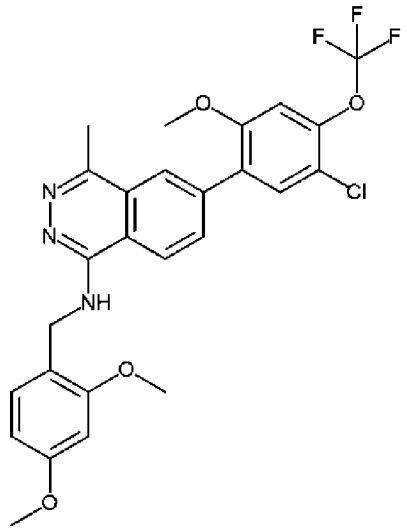
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 141: 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)бензол



К раствору 1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (700,0 мг, 2,58 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-диона (517,31 мг, 3,87 ммоль) в DMF (11 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов, затем ее разбавляли DCM и промывали трижды солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (345 мг, 1,113 ммоль,

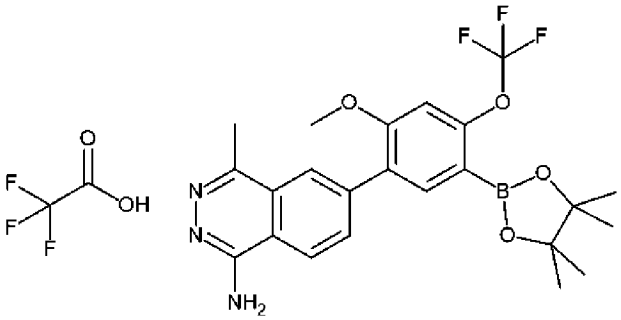
выход 43,09%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,91 (с, 3H), 7,31 (д, J=1,13 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,37 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 142: 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



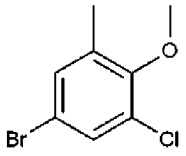
Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (398,87 мг, 1,13 ммоль) и 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (345,0 мг, 1,13 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1129,37 мкл, 2,26 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (73,83 мг, 0,110 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (2x KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (205 мг, 0,384 ммоль, выход 34%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,57 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,37, 2,38 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,37 (к, J=1,22 Гц, 1H), 7,60 (т, J=5,78 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,01 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,62 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=534,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 143: соль 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты



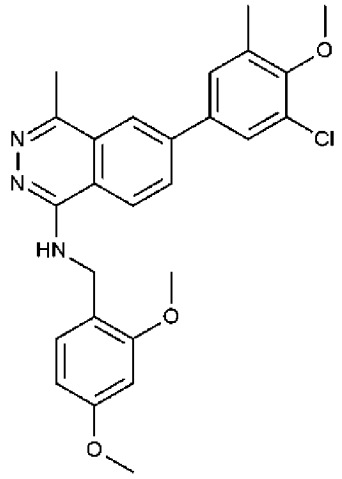
Смесь 6-[5-хлор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (110,0 мг, 0,210 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (156,95 мг, 0,620 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (7,86 мг, 0,020 ммоль), ацетата калия (60,66 мг, 0,620 ммоль) и палладия (II) диацетата (2,31 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) в сосуде для микроволнового облучения и дегазировали в течение 15 мин N_2. Смесь перемешивали при 80°C в течение 9 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Неочищенное вещество растворяли в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в Et_2O, перемешивали в течение 30 мин, фильтровали на воронке Хирша и сушили с получением соли 6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-4-метилфталазин-1-амина и трифторуксусной кислоты (180 мг, 0,379 ммоль, выход 67,8%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=476,3 $[M+H]^+$. Чистота 48%.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 144: 5-бром-1-хлор-2-метокси-3-метилбензол



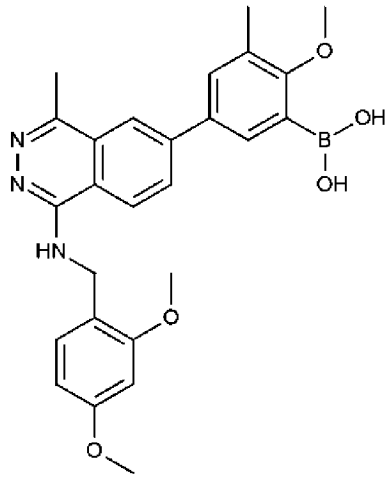
К раствору 4-бром-2-хлор-6-метилфенола (1,5 г, 6,77 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (1123,25 мг, 8,13 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин.Добавляли йодметан (0,46 мл, 7,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли Et_2O (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали с получением неочищенного 5-бром-1-хлор-2-метокси-3-метилбензола (1,5 г, 6,369 ммоль, выход 94,04%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,26 (т, J=0,7 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 7,43 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,34 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 145: 6-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



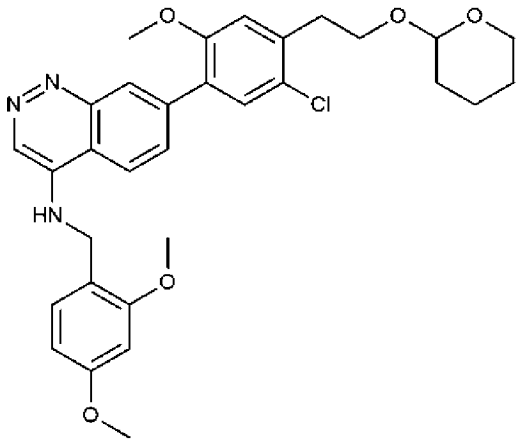
Смесь 5-бром-1-хлор-2-метокси-3-метилбензола (233,39 мг, 0,990 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (350,0 мг, 0,990 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (991,0 мкл, 1,98 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,4 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (64,79 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (233 мг, 0,502 ммоль, выход 50,68%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,40 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,35, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,61 (т, J=5,62 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=2,39, 0,83 Гц, 1H), 7,83-7,94 (м, 1H), 8,11-8,23 (м, 2H), 8,38-8,51 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=464,32 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 146: [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-метокси-3-метилфенил]бороновая кислота



Палладия (II) диацетат (5,64 мг, 0,030 ммоль), 6-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (233,0 мг, 0,500 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (19,15 мг, 0,040 ммоль), ацетат калия (147,86 мг, 1,51 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (382,58 мг, 1,51 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12,66 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 1% до 95% с получением [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-метокси-3-метилфенил]бороновой кислоты (41 мг, 0,087 ммоль, выход 17,25%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=474,36 $[M+H]^+$.

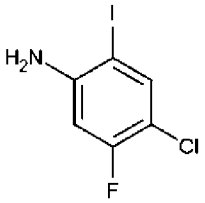
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 147: 7-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-[2-(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)этокси]оксана (184,34 мг, 0,530 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (298,0 мг, 0,530 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (527,2 мкл, 1,05 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,545 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-

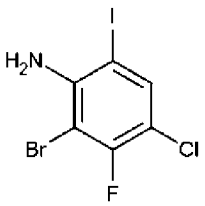
трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (34,47 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-метокси-4-[2-(оксан-2-илокси)этил]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (189 мг, 0,335 ммоль, выход 63,56%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,36-1,81 (м, 6H), 3,03 (т, J=6,79 Гц, 2H), 3,39-3,48 (м, 1H), 3,63-3,71 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,89-3,94 (м, 1H), 4,51 (д, J=6,25 Гц, 2H), 4,63-4,70 (м, 1H), 6,47 (дд, J=8,43, 2,41 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,43 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,97 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=564,4 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 148: 4-хлор-5-фтор-2-йоданилин



1-Йодпирролидин-2,5-дион (850,09 мг, 3,78 ммоль) медленно добавляли в атмосфере аргона к энергично перемешанному DMF (1,5 мл), а затем метансульфоновую кислоту (2,3 мл, 35,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, пока не наблюдали прозрачный раствор. Отдельно 4-хлор-3-фторанилин (500,0 мг, 3,44 ммоль) растворяли в DMF (9 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Смесь перемешивали при 0°C и вышеописанный раствор 1-йодпирролидин-2,5-диона в DMF добавляли по каплям при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов, а затем добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 4-хлор-5-фтор-2-йоданилина (485 мг, 1,787 ммоль, выход 52,01%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,63 (с, 2H), 6,68 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,15 мин, МС (ИЭР) m/z=272,0 $[M+H]^+$.

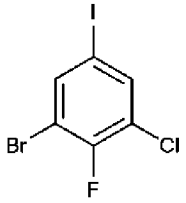
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 149: 2-бром-4-хлор-3-фтор-6-йоданилин



1-Бромпирролидин-2,5-дион (349,78 мг, 1,97 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и

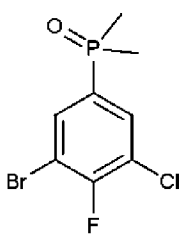
уксусной кислоте (0,500 мл) и перемешивали в течение 5 мин, пока не наблюдали прозрачный раствор. Отдельно 4-хлор-5-фтор-2-йоданилин (485,0 мг, 1,79 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и DMF (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и вышеописанный раствор 1-бромпирролидин-2,5-диона в DMF добавляли по каплям при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии добавляли воду и водную фазу трижды экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 40% с получением 2-бром-4-хлор-3-фтор-6-йоданилина (505 мг, 1,441 ммоль, выход 80,68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,64 (с, 2H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,31 мин, МС (ИЭР) m/z=349,93 и 352,08 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 150: 1-бром-3-хлор-2-фтор-5-йодбензол



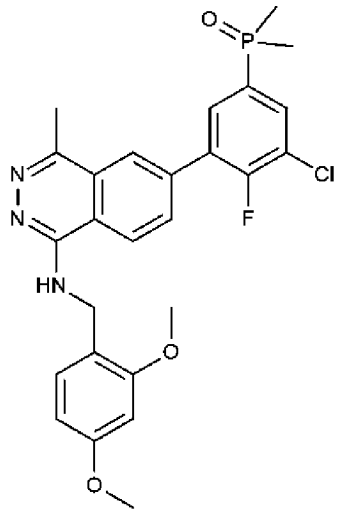
К перемешанному раствору 3-метилбутилового сложного эфира азотистой кислоты (0,11 мл, 0,860 ммоль) в DMF (3 мл) при 65°C по каплям добавляли раствор 2-бром-4-хлор-3-фтор-6-йоданилина (100,0 мг, 0,290 ммоль) в DMF (2 мл) в течение 40 мин. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и 0,5 н раствор хлористоводородной кислоты. Водную фазу трижды экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали 2 н раствором хлористоводородной кислоты и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 1-бром-3-хлор-2-фтор-5-йодбензола (65 мг, 0,194 ммоль, выход 67,91%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01-8,05 (м, 1H), 8,09 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,44 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 151: 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорил-2-фторбензол



1-Бром-3-хлор-2-фтор-5-йодбензол (360,0 мг, 1,07 ммоль), диметилфосфиноксид (83,79 мг, 1,07 ммоль), триэтиламин (0,15 мл, 1,07 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенил-3-пента-1,4-диенон палладий (98,31 мг, 0,110 ммоль) и (5-дифенилфосфино-9,9-диметил-4-ксантенил)-дифенилфосфин (62,12 мг, 0,110 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,249 мл). Смесь дезоксигенировали N_2 в течение 10 минут, затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 15% с получением 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорил-2-фторбензола (115 мг, 0,403 ммоль, выход 37,52%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,76 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 7,74 (ддд, J=11,2, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=11,2, 5,8, 1,8 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=285,0 и 286,98 $[M+H]^+$.

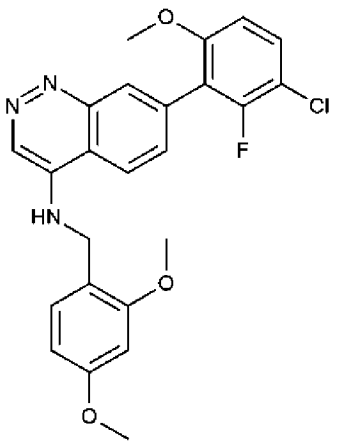
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 152: 6-(3-хлор-5-диметилфосфорил-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-бром-3-хлор-5-диметилфосфорил-2-фторбензола (115,59 мг, 0,400 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (130,0 мг, 0,370 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4,247 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,37 мл, 0,740 ммоль) и дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (24,06 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом метанола в дихлорметане от 1% до 15% с получением 6-(3-хлор-5-диметилфосфорил-2-фторфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (75 мг, 0,146 ммоль, выход 39,65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=514,3 $[M+H]^+$.

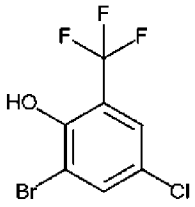
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 153: 7-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-

[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-метоксибензола (187,52 мг, 0,650 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (370,0 мг, 0,650 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (654,58 мкл, 1,31 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,79 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (184 мг, 0,405 ммоль, выход 61,93%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,77 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,40, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,13, 1,48 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=8,76, 1,49 Гц, 1H), 7,64 (т, J=8,83 Гц, 1H), 8,02-8,09 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=454,2 $[M+H]^+$.

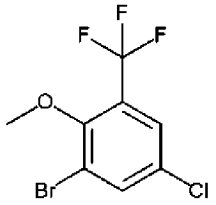
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 154: 2-бром-4-хлор-6-(трифторметил)фенол



К перемешанной суспензии 4-хлор-2-(трифторметил)фенола (1,0 г, 5,09 ммоль) в уксусной кислоте (7,5 мл) при 0°C по каплям добавляли молекулярный бром (260,68 мкл, 5,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. DCM добавляли и смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, фильтровали через картридж фазового разделителя и выпаривали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 2-бром-4-хлор-6-(трифторметил)фенола (830 мг, 3,013 ммоль, выход 59,23%) в виде бледно-желтого

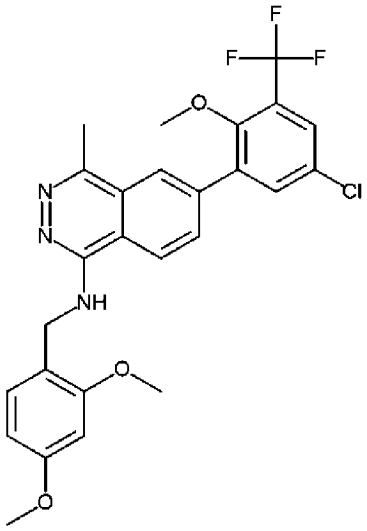
кристаллического порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,6 Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,21 мин, МС (ИЭР) m/z=272,9 и 274,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 155: 1-бром-5-хлор-2-метокси-3-(трифторметил)бензол



К раствору 2-бром-4-хлор-6-(трифторметил)фенола (850,0 мг, 3,09 ммоль) в DMF (14 мл) карбонат калия (639,74 мг, 4,63 ммоль) и йодметан (288,16 мкл, 4,63 ммоль) добавляли в таком порядке при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее разбавляли DCM и промывали водой и дважды солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 2% с получением 1-бром-5-хлор-2-метокси-3-(трифторметил)бензола (450 мг, 1,555 ммоль, выход 50,38%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,88 (с, 3H), 7,81 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,5 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

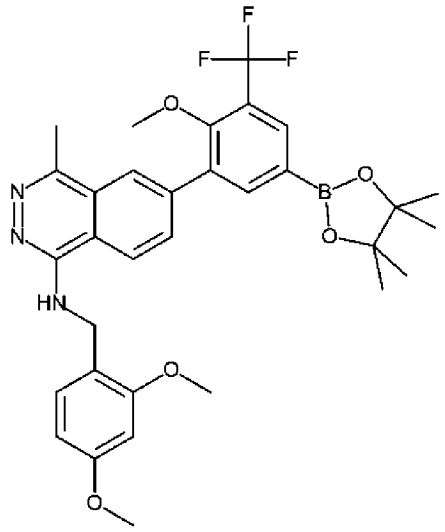
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 156: 6-[5-хлор-2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-бром-5-хлор-2-метокси-3-(трифторметил)бензола (235,0 мг, 0,810 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (286,71 мг, 0,810 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (811,8 мкл, 1,62 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (53,07 мг, 0,080 ммоль) и

полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 6-[5-хлор-2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил) метил]-4-метилфталазин-1-амина (200 мг, 0,386 ммоль, выход 47,57%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,31 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,66 (с, 2H), 6,43 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,6 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=518,3 $[M+H]^+$.

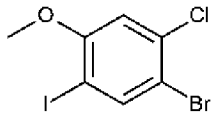
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 157: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-4-метилфталазин-1-амин



6-[5-Хлор-2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (200,0 мг, 0,390 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил] фенил]фосфин (14,73 мг, 0,030 ммоль), ацетат калия (113,69 мг, 1,16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (294,18 мг, 1,16 ммоль) и палладия (II) диацетат (4,33 мг, 0,020 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали N_2 в течение 10 минут. Смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее фильтровали через слой целита, промывали MeOH и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]-4-метилфталазин-1-амина (145 мг, 0,238 ммоль, выход 61,61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,18 (с, 12H), 2,73 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,4 Гц, 2H), 6,45

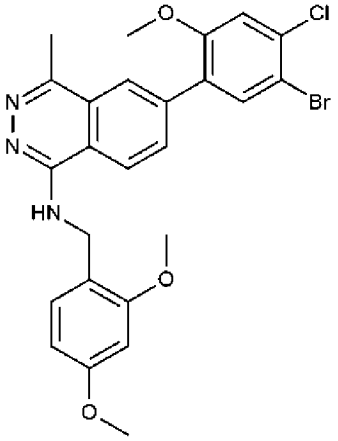
(дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=6,4, 1,7 Гц, 2H), 8,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,6 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=528,3 $[M - пинакол + H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 158: 1-бром-2-хлор-5-йод-4-метоксибензол



1-Бром-2-хлор-4-метоксибензол (2,0 г, 9,03 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл) и добавляли NIS (2,03 г, 9,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч, наблюдали образование осадка. Осадок отфильтровывали, затем растворяли в DCM и промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$, водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 1-бром-2-хлор-5-йод-4-метоксибензола (2,74 г, 7,888 ммоль, выход 87,35%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 7,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,39 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

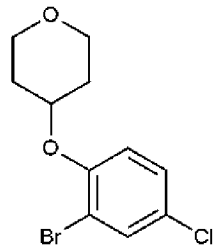
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 159: 6-(5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь трифенилфосфина дихлорида палладия (II) (107,32 мг, 0,150 ммоль), 1-бром-2-хлор-5-йод-4-метоксибензола (531,13 мг, 1,53 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (540,0 мг, 1,53 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,625 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли водный 2 н раствор карбоната натрия (1,5 мл, 3,06 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (145 мг, 0,274 ммоль, выход 17,93%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H),

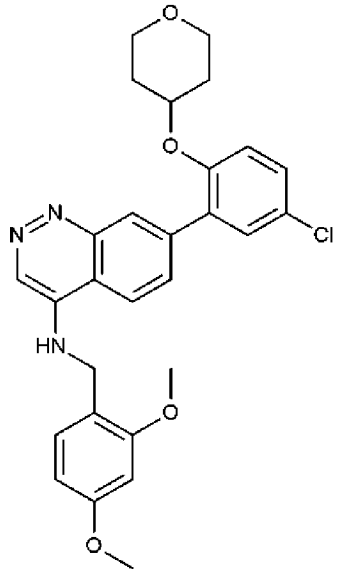
3,85 (с, 3H), 4,66 (д, J=5,60 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,36, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,59 (т, J=5,78 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,98 (дд, J=8,53, 1,76 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=528,2 и 530,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 160: 4-(2-бром-4-хлорфенокси)оксан



Диизопропила азодикарбоксилат (1,04 мл, 5,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-хлорфенола (1,0 г, 4,82 ммоль), 4-оксанола (541,54 мг, 5,3 ммоль) и трифенилфосфина (1390,79 мг, 5,3 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 4-(2-бром-4-хлорфенокси)оксана (980 мг, 3,361 ммоль, выход 69,73%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,54-1,71 (м, 2H), 1,86-2,03 (м, 2H), 3,50 (ддд, J=11,44, 8,05, 3,27 Гц, 2H), 3,84 (ддд, J=10,68, 6,30, 3,79 Гц, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,93 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,92, 2,60 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,60 Гц, 1H).

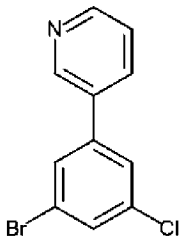
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 161: 7-[5-хлор-2-(оксан-4-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 4-(2-бром-4-хлорфенокси)оксана (356,78 мг, 1,22 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (415,0 мг, 1,22 ммоль) и

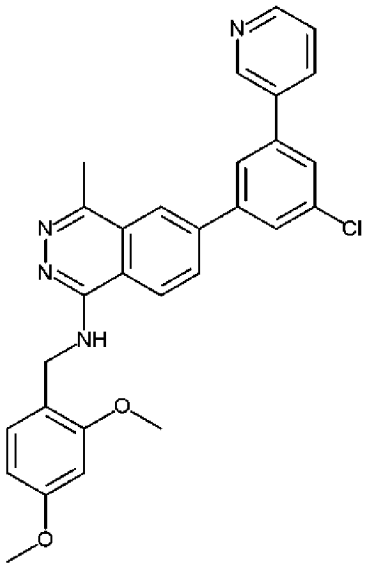
водного раствора 2 н карбоната натрия (1,2 мл, 2,45 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,646 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (80,0 мг, 0,120 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(оксан-4-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (134 мг, 0,265 ммоль, выход 21,64%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,47-1,60 (м, 2H), 1,84-1,96 (м, 2H), 3,43 (ддд, J=11,34, 7,85, 3,28 Гц, 2H), 3,65 (ддд, J=10,69, 6,36, 3,75 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,81 Гц, 2H), 4,64-4,72 (м, 1H), 6,48 (дд, J=8,39, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,92 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,83, 2,68 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,73, 1,84 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,92 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=506,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 162: 3-(3-бром-5-хлорфенил)пиридин



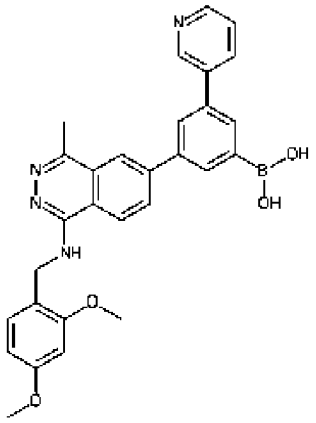
Смесь 1-бром-3-хлор-5-йодбензола (500,0 мг, 1,58 ммоль), 3-пиридинилбороновой кислоты (213,03 мг, 1,73 ммоль) и карбоната калия (1088,78 мг, 7,88 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) дегазировали в течение 15 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли тетракистрифенилфосфин палладия (91,03 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, промывали MeOH и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 2xSNAP 28 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 3-(3-бром-5-хлорфенил)пиридина (300 мг, 1,117 ммоль, выход 70,91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,52 (м, 1H), 7,77 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,95 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,14-8,18 (м, 1H), 8,62 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,95 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=268,0 и 270,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 163: 6-(3-хлор-5-пиридин-3-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



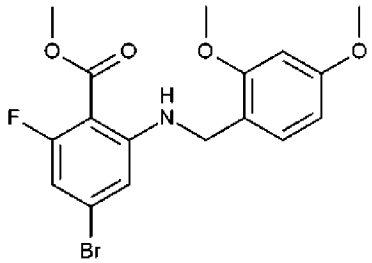
Смесь 3-(3-бром-5-хлорфенил)пиридина (230,0 мг, 0,860 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (432,13 мг, 0,860 ммоль) и водного раствора 2 М карбоната натрия (856,48 мкл, 1,71 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,565 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55,99 мг, 0,090 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 2xSNAP 28 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 6-(3-хлор-5-пиридин-3-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (145 мг, 0,292 ммоль, выход 34,06%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,79 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,6 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,66 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,92 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,07 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 8,34 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 9,10 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=497,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 164: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-пиридин-3-илфенил]бороновая кислота



6-(3-Хлор-5-пиридин-3-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (145,0 мг, 0,290 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (11,13 мг, 0,020 ммоль), ацетат калия (85,9 мг, 0,880 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (222,27 мг, 0,880 ммоль) и палладия (II) диацетат (3,28 мг, 0,010 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) в сосуде для микроволнового облучения и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 часа, затем ее оставляли достигать комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде от 5% до 95% с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-пиридин-3-илфенил]бороновой кислоты (55 мг, 0,109 ммоль, выход 37,23%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,78 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,3 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,57-7,68 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 8,18-8,35 (м, 3H), 8,38 (с, 1H), 8,46-8,54 (м, 1H), 8,63 (тд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 9,04-9,08 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,57 мин, МС (ИЭР) m/z=507,2 $[M+H]^+$.

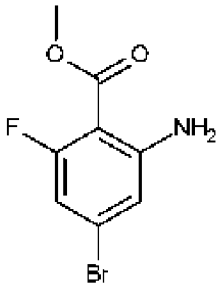
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 165: 4-бром-2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-6-фторбензоат



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (4,33 г, 25,89 ммоль) добавляли к перемешанному раствору метил-4-бром-2,6-дифторбензоата (5,0 г, 19,92 ммоль) в этаноле (60 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C всю ночь, затем ее охлаждали до комнатной температуры с получением белого осадка. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом, сушили и собирали с получением метил-4-бром-2-[(2,4-

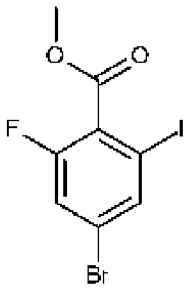
диметоксифенил)метиламино]-6-фторбензоата (5,966 г, 14,98 ммоль, выход 75,21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,76 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,29 (д, J=5,7 Гц, 2H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=11,0, 1,8 Гц, 1H), 6,76 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,84 (т, J=5,7 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,44 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 166: метил-2-амино-4-бром-6-фторбензоат



Раствор метил-4-бром-2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-6-фторбензоата (5,97 г, 14,98 ммоль) в DCM (10 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем его охлаждали до 0°C. Смесь гасили водой и твердым $NaHCO_3$, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 60% с получением метил-2-амино-4-бром-6-фторбензоата (2,2 г, 8,869 ммоль, выход 59,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,92 (с, 3H), 5,83 (с, 2H), 6,56 (дд, J=10,9, 1,9 Гц, 1H), 6,65 (т, J=1,6 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,07 мин, МС (ИЭР) m/z=247,98 и 250,04 $[M+H]^+$.

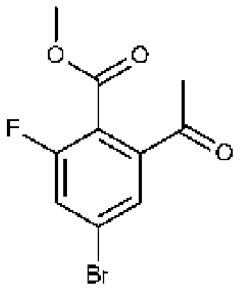
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 167: метил-4-бром-2-фтор-6-йодбензоат



Метил-2-амино-4-бром-6-фторбензоат (2,0 г, 8,06 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (12,5 мл) и H_2O (22,5 мл). Добавляли раствор 12 М хлористоводородной кислоты (6,72 мл, 80,63 ммоль) и смесь охлаждали в ледяной бане. По каплям добавляли нитрит натрия (1,11 г, 16,13 ммоль) в H_2O (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем медленно добавляли йодид калия (4,02 г, 24,19 ммоль) в H_2O (1 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Добавляли насыщенны водный раствор $Na_2S_2O_3$ и смесь перемешивали в течение

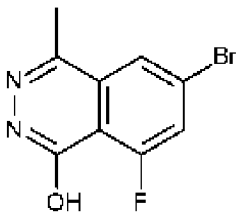
30 минут, затем ее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением метил-4-бром-2-фтор-6-йодбензоата (2,542 г, 7,082 ммоль, выход 87,84%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,99 (с, 3H), 7,34 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (т, J=1,4 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,24 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 168: метил-2-ацетил-4-бром-6-фторбензоат



2 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (4,52 мл, 9,04 ммоль) добавляли к раствору метил-4-бром-2-фтор-6-йодбензоата (2,95 г, 8,22 ммоль) в THF (32,98 мл) при -78°C. Через 30 минут при той же температуре добавляли ацетиловый сложный эфир уксусной кислоты (1,01 мл, 10,68 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением метил-2-ацетил-4-бром-6-фторбензоата (1,68 г, 6,108 ммоль, выход 74,31%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2,60 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 7,51 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=274,9 и 276,9 $[M+H]^+$.

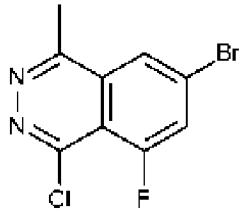
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 169: 6-бром-8-фтор-4-метилфталазин-1-ол



Гидрат гидразина (139,99 мг, 1,82 ммоль) добавляли к раствору метил-2-ацетил-4-бром-6-фторбензоата (500,0 мг, 1,82 ммоль) в этаноле (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее выпаривали при пониженном давлении. Остаток разводили этаноле и его нагревали до 80°C в течение 5 часов, затем его охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток

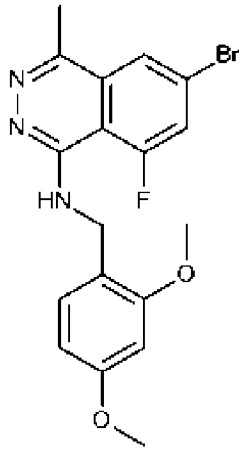
растирали с ацетонитрилом. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 6-бром-8-фтор-4-метилфталазин-1-ола (427 мг, 1,661 ммоль, выход 91,38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,48 (с, 3H), 7,91-8,00 (м, 2H), 12,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=256,8 и 258,86 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 170: 7-бром-4-хлор-5-фтор-1-метилфталазин



Смесь $POCl_3$ (2,5 мл, 1,66 ммоль) и 6-бром-8-фтор-4-метилфталазин-1-ола (427,0 мг, 1,66 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток $POCl_3$ удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 7-бром-4-хлор-5-фтор-1-метилфталазина (418 мг, 1,517 ммоль, выход 91,34%) в виде красного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,92 (с, 3H), 8,33 (дд, J=11,14, 1,74 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=1,77, 0,98 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=274,8 и 276,8 $[M+H]^+$.

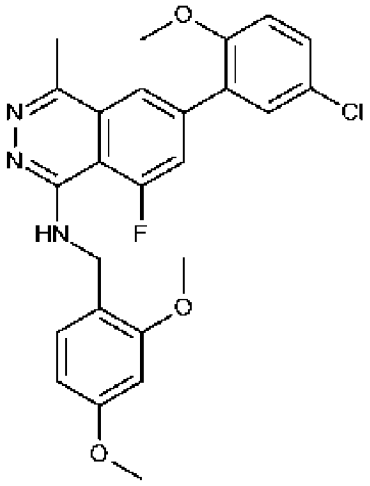
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 171: 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,23 мл, 1,52 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлор-5-фтор-1-метилфталазина (418,0 мг, 1,52 ммоль) в этаноле (6,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 70% с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амина (130 мг, 0,320 ммоль, выход

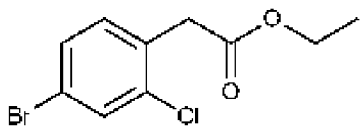
21,09%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,65 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,39 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,30 Гц, 1H), 8,05 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=406,2 и 408 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 172: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амина (130,0 мг, 0,320 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (0,07 г, 0,350 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (320 мкл, 0,640 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (20,92 мг, 0,032 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 30) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 90% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-фтор-4-метилфталазин-1-амина (130 мг, 0,278 ммоль, выход 86,82%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=468,15 $[M+H]^+$.

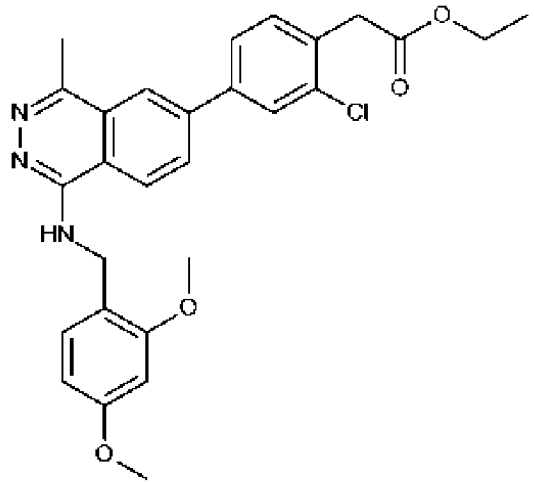
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 173: этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)ацетат



Серную кислоту (0,75 мл, 14,03 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(4-бром-2-хлорфенил)уксусной кислоты (700,0 мг, 2,81 ммоль) в этаноле (20 мл) и полученный раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток разбавляли EtOAc, затем промывали водой и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)ацетат (680 мг, 2,45 ммоль,

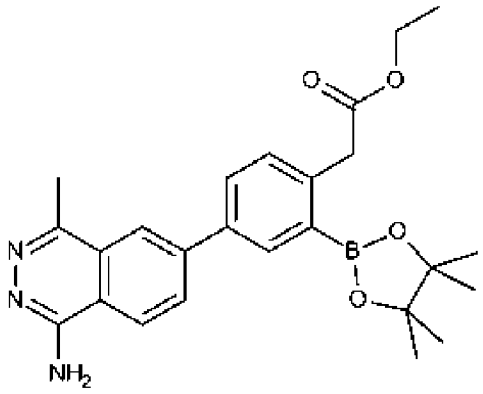
выход 87,32%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,18 (т, J=7,11 Гц, 3H), 3,79 (с, 2H), 4,10 (к, J=7,11 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,20, 2,05 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,05 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,25 мин, МС (ИЭР) m/z=276,9 и 278,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 174: этил-2-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]ацетат



Смесь K_3PO_4 (360,61 мг, 1,7 ммоль), KH_2PO_4 (115,6 мг, 0,850 ммоль), этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)ацетата (235,75 мг, 0,850 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (300,0 мг, 0,850 ммоль) в 1,4-диоксане (9,574 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55,53 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением этил-2-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]ацетата (399 мг, 0,789 ммоль, выход 92,83%) в виде вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,17 (т, J=7,09 Гц, 3H), 2,76 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,09 Гц, 2H), 4,66 (д, J=5,59 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=8,37, 2,40 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,01 Гц, 1H), 7,60-7,67 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,94, 1,94 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,94 Гц, 1H), 8,20-8,29 (м, 2H), 8,47 (д, J=9,25 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=506,1 $[M+H]^+$.

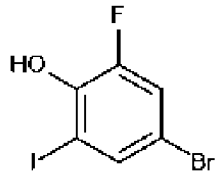
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 175: этил-2-[4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



Стадия 1: Смесь этил-2-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]ацетата (399,0 мг, 0,790 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (600,74 мг, 2,37 ммоль), ацетата калия (232,17 мг, 2,37 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфина (30,07 мг, 0,060 ммоль) и палладия (II) диацетат (8,85 мг, 0,040 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали Ar в течение 10 мин, затем нагревали при 100°C в течение 40 ч. Получали ~1:1 смесь требуемого продукта и этил-2-[4-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-метилфталазин-6-ил)фенил]ацетата. Летучие вещества выпаривали и неочищенный этил-2-[4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат (800 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,98 мин, МС (ИЭР) m/z=598,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Неочищенный материал, полученный на стадии 1, суспендировали в DCM (10 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 1% до 50% с получением этил-2-[4-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (150 мг, 0,335 ммоль, выход 25,04%) в смеси с [5-(1-амино-4-метилфталазин-6-ил)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенил]бороновой кислотой. ЖХ-МС (способ А): в. у. (сложный эфир бороновой кислоты) 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=448,5 $[M+H]^+$; в. у. (бороновая кислота) 0,52 мин, МС (ИЭР) m/z=366,5 $[M+H]^+$.

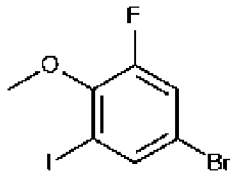
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 176: 4-бром-2-фтор-6-йодфенол



2 М водный раствор гидроксида натрия (5,24 мл, 10,47 ммоль) добавляли к ледяному раствору 4-бром-2-фторфенола (1,0 г, 5,24 ммоль), йодида калия (1,3 г, 7,85 ммоль) и йода (1,99 г, 7,85 ммоль) в воде (13,09 мл). Смесь оставляли достигать

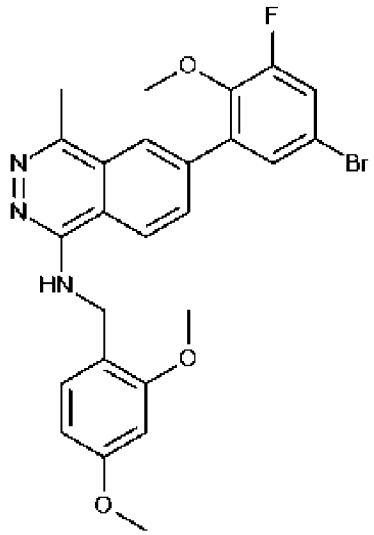
комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли водный раствор хлорида аммония, а затем твердый тиосульфат натрия (до достижения обесцвечивания). Добавляли метил-трет-бутиловый эфир и фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Коричневатый твердый остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 4-бром-2-фтор-6-йодфенола (1,04 г, 3,282 ммоль, выход 62,68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,53 (дд, J=10,1, 2,2 Гц, 1H), 7,68-7,70 (м, 1H), 10,76 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=314,8 и 316,8 $[M-H]^-$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 177: 5-бром-1-фтор-3-йод-2-метоксибензол



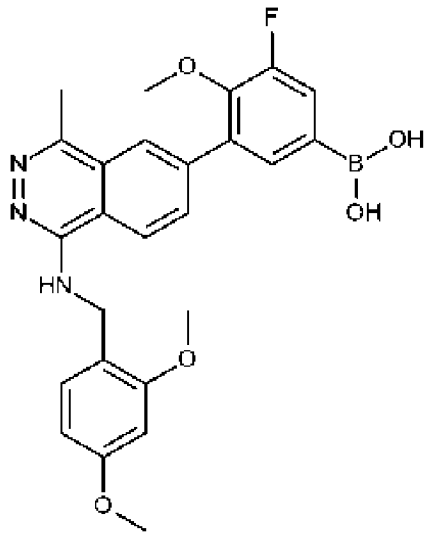
По каплям добавляли йодметан (0,22 мл, 3,61 ммоль) к перемешанному раствору 4-бром-2-фтор-6-йодфенола (1,04 г, 3,28 ммоль) и карбоната калия (544,31 мг, 3,94 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем добавляли Et_2O и насыщенный водный раствор хлорида аммония. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-1-фтор-3-йод-2-метоксибензола (801 мг, 2,421 ммоль, выход 73,75%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,84 (д, J=1,5 Гц, 3H), 7,68 (дд, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,34 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 178: 6-(5-бром-3-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



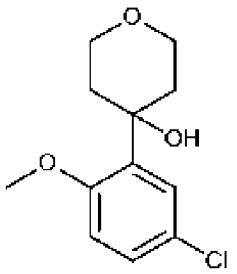
Смесь 5-бром-1-фтор-3-йод-2-метоксибензола (299,83 мг, 0,910 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (400,0 мг, 0,910 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,45 мл, 0,910 ммоль) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (59,23 мг, 0,090 ммоль) и смесь дегазировали в течение дополнительных 10 мин, затем ее перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель SNAP25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 100% с получением 6-(5-бром-3-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (45 мг, 0,088 ммоль, выход 9,693%) в виде коричневатой пены. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=512,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 179: [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фтор-4-метоксифенил]бороновая кислота



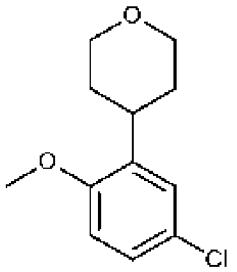
Палладия (II) диацетат (0,49 мг, 0,002 ммоль), ацетат калия (12,93 мг, 0,130 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (33,45 мг, 0,130 ммоль), дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (1,67 мг, 0,004 ммоль) и 6-(5-бром-3-фтор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (45,0 мг, 0,040 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,045 мл). Смесь дегазировали Ar в течение 10 мин, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением [3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-фтор-4-метоксифенил]бороновой кислоты (9 мг, 0,019 ммоль, выход 42,94%). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=478,18 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 180: 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксан-4-ол



2 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (2,05 мл, 4,1 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-2-йоданизола (1 г, 3,72 ммоль) в THF (14,9 мл) при -78°C. Через 30 минут при той же температуре добавляли 4-оксанон (0,44 мл, 4,84 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксан-4-ола (450 мг, 1,854 ммоль, выход 49,78%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,88-1,98 (м, 2H), 2,09-2,21 (м, 2H), 3,82 (т, J=1,05 Гц, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,02 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,63 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,65, 2,58 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

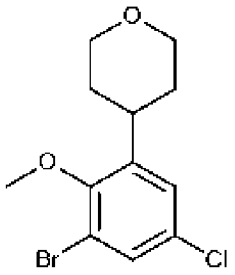
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 181: 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксан



Раствор 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксан-4-ола (450,0 мг, 1,85 ммоль) и триэтилсилана (0,32 мл, 2,04 ммоль) в DCM (7 мл) охлаждали на ледяной бане. В течение 20 минут по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1,42 мл, 18,54 ммоль). Через 1 час при 0°C реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли 1 н водный раствор NaOH, пока водный pH не стал основным, и смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксана (296,1 мг, 1,30 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,73-1,85 (м, 4H), 3,18 (тт, J=10,67, 5,08 Гц, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04-4,20 (м, 2H), 6,76-6,85 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,18 мин. МС (ИЭР) m/z

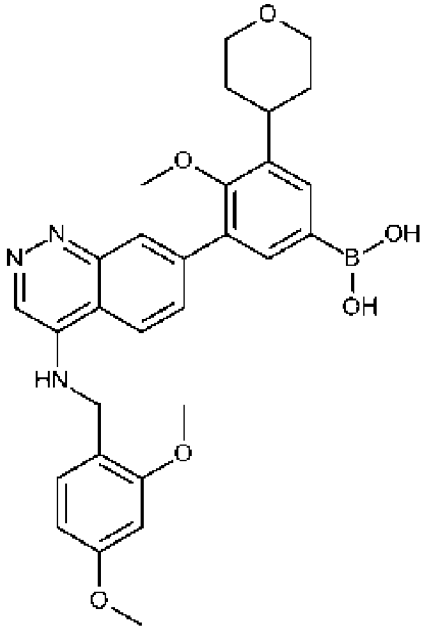
продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 182: 4-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)оксан



1-Бромпирролидин-2,5-дион (498,14 мг, 2,8 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-хлор-2-метоксифенил)оксана (423,0 мг, 1,87 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C всю ночь, затем ее охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$. Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 4-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)оксана (450 мг, 1,473 ммоль, выход 78,92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,67-1,82 (м, 4H), 3,13-3,26 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,06-4,18 (м, 2H), 7,17 (д, J=2,51 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,51 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,3 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

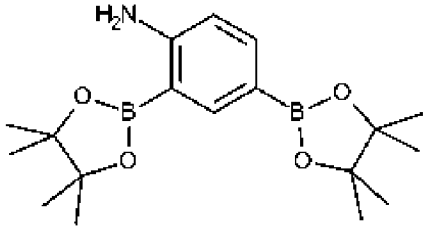
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 183: 7-[5-хлор-2-метокси-3-(оксан-4-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 4-(3-бром-5-хлор-2-метоксифенил)оксана (0,17 г, 0,550 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (340,0 мг, 0,500 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (500 мкл, 1 ммоль)

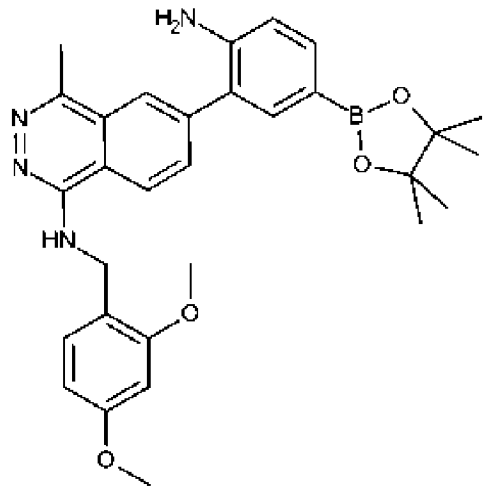
дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (32,77 мг, 0,05 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 30) с элюированием градиентом EtOAc в дихлорметане от 2% до 80% с получением 7-[5-хлор-2-метокси-3-(оксан-4-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (75 мг, 0,144 ммоль, выход 28,77%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=520,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 184: 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



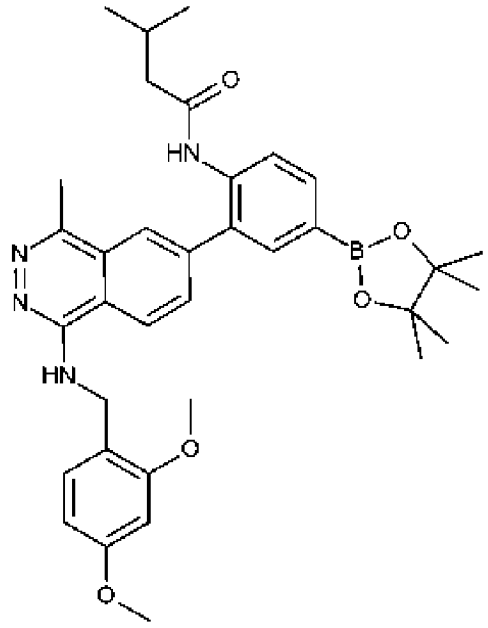
4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,5 г, 6,85 ммоль) растворяли в THF (6,6 мл) в сосуде для микроволнового облучения, затем добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,19 мл, 15,06 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (48,54 мг, 0,210 ммоль) и (1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диениридия метилоксоний (68,49 мг, 0,100 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и реакционную смесь подвергали воздействию воздуха, разбавляли MeOH и концентрировали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,1 г, 3,188 ммоль, выход 46,56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,25 (с, 12 H), 1,30 (с, 12 H), 5,85 (с, 2 H), 6,55 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,14, 1,76 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,54 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,37 мин, МС (ИЭР) m/z= 346,16 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 185: 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



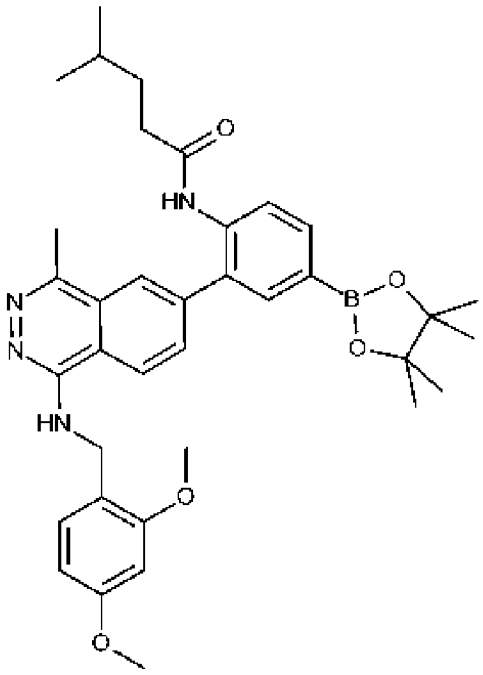
Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (93,18 мг, 0,240 ммоль), карбоната дицезия (234,59 мг, 0,720 ммоль) и 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (165,62 мг, 0,480 ммоль) в 1,4-диоксане (3,735 мл) и воде (0,934 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31,38 мг, 0,050 ммоль) и смесь дегазировали снова в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1,5 ч, затем ее оставляли достигать до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 50% до 100%, а затем 5% MeOH в EtOAc с получением 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (97 мг, 0,184 ммоль, выход 76,78%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,27 (с, 12H), 2,68 (с, 3 H), 3,74 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,67 (д, J=5,50 Гц, 2H), 5,44 (с, 2 H), 6,43 (дд, J=8,25, 2,31 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 6,78 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,32 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,14, 1,54 Гц, 1H), 7,59 (т, J=5,94 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,47, 1,65 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z= 527,27 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 186: N-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамид



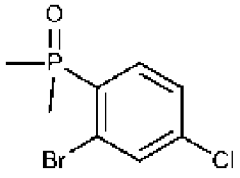
3-Метилбутаноилхлорид (11,45 мг, 0,090 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (50,0 мг, 0,090 ммоль) и триэтиламина (0,01 мл, 0,090 ммоль) в DCM (0,800 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамида (47 мг, 0,077 ммоль, выход 81,05%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=611,27 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 187: N-[2-(1-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-4-метилфталазин-6-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамид



4-Метилпентаноилхлорид (0,01 мл, 0,090 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (50,0 мг, 0,090 ммоль) и триэтиламина (0,01 мл, 0,090 ммоль) в DCM (0,80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-[2-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамида (42 мг, 0,067 ммоль, выход 70,8%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,93 мин, МС (ИЭР) m/z=625,23 $[M+H]^+$.

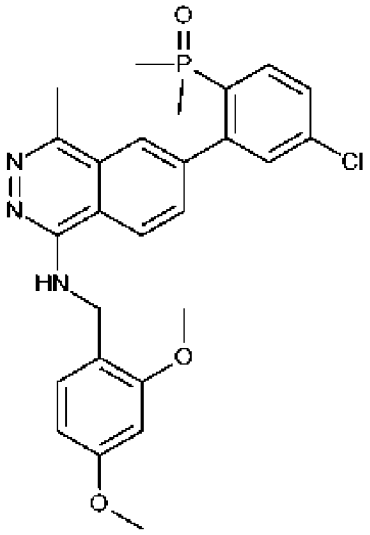
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 188: 2-бром-4-хлор-1-диметилфосфорилбензол



Смесь 2-бром-4-хлор-1-йодбензола (1,0 г, 3,15 ммоль), диметилфосфиноксида (245,94 мг, 3,15 ммоль), триэтиламина (0,44 мл, 3,15 ммоль), (5-дифенилфосфино-9,9-диметил-4-ксантенил)-дифенилфосфина (182,33 мг, 0,320 ммоль) и (1E,4E)-1,5-дифенил-3-пента-1,4-диенона палладия (288,55 мг, 0,320 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12 мл) и дегазировали в течение 10 мин N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем ее разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-

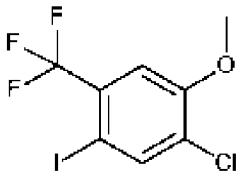
HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5 до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-4-хлор-1-диметилфосфорилбензола (431 мг, 1,611 ммоль, выход 51,13%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,81 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 7,68 (дк, J=8,27, 2,01, 0,97 Гц, 1H), 7,92-7,99 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,75 мин, МС (ИЭР) m/z=268,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 189: 6-(5-хлор-2-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



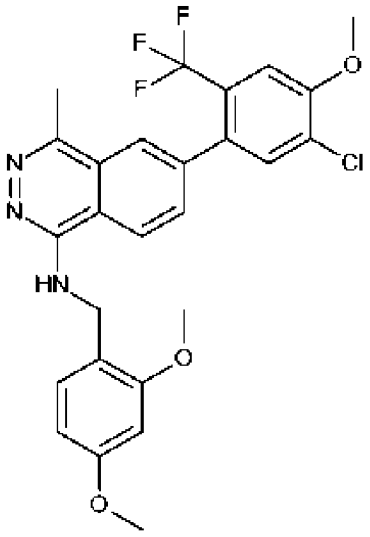
Смесь 2-бром-4-хлор-1-диметилфосфорилбензола (159,05 мг, 0,590 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (250,0 мг, 0,500 ммоль) и водного раствора 2 н карбоната натрия (495,5 мкл, 0,990 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (32,39 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 6-(5-хлор-2-диметилфосфорилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (210 мг, 0,423 ммоль, выход 85,46%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,36 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,45 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=3,11, 2,14 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,71 Гц, 1H), 7,70 (дк, J=8,36, 2,18, 1,35 Гц, 1H), 7,95-8,03 (м, 2H), 8,14 (д, J=1,75 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,48 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,68 мин, МС (ИЭР) m/z=496,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 190: 1-хлор-5-йод-2-метокси-4-(трифторметил)бензол



К раствору 2-хлор-4-йод-5-(трифторметил)фенола (215,0 мг, 0,670 ммоль) в DMF (3 мл) карбонат калия (184,31 мг, 1,33 ммоль) и йодметан (0,05 мл, 0,730 ммоль) добавляли в таком порядке при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли EtOAc, а затем дважды промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 1-хлор-5-йод-2-метокси-4-(трифторметил)бензола (195 мг, 0,580 ммоль, выход 86,92%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,95 (с, 3H), 7,41 (с, 1H), 8,16 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,38 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

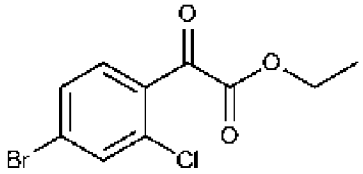
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 191: 6-[5-хлор-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 1-хлор-5-йод-2-метокси-4-(трифторметил)бензола (220,85 мг, 0,660 ммоль) и 1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (340,71 мг, 0,660 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (660 мкл, 1,32 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,89 мг, 0,066 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 6-[5-хлор-4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (175 мг, 0,338 ммоль, выход 51,51%) в виде желтого твердого

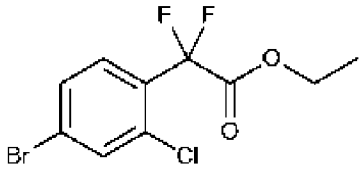
вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,56 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,35, 2,39 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,65 (т, J=5,68 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,51 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=518,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 192: этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-оксоацетат



2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (5,99 мл, 14,97 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-хлорйодбензола (5,0 г, 15,76 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 часа, затем по каплям добавляли диэтиловый сложный эфир щавелевой кислоты (6,4 мл, 47,27 ммоль) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Добавляли воду и две фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 120 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали с получением этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-оксоацетата (3,6 г, 12,35 ммоль, выход 78,38%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (т, J=7,11 Гц, 3H), 4,37 (к, J=7,12 Гц, 2H), 7,72-7,82 (м, 2H), 7,99 (д, J=1,68 Гц, 1H).

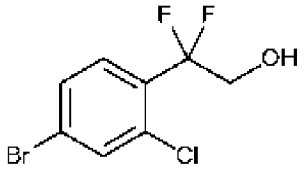
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 193: этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторацетат



(N, N-Диэтиламино)серы трифторид (1,27 мл, 9,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-оксоацетата (2,0 г, 6,86 ммоль) в DCM (42 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли водный насыщенный раствор бикарбоната натрия и две фазы разделяли. Водную фазу трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 120 г) с элюированием градиентом CH_3CN в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Фракции, содержащие требуемое соединение, собирали и выпаривали с получением этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторацетата (1,70 г, 5,438 ммоль, выход 79,27%) в виде

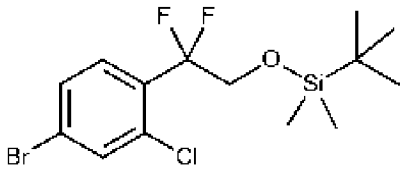
бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,23 (т, J=7,10 Гц, 3H), 4,36 (к, J=7,07 Гц, 2H), 7,70-7,82 (м, 2H), 8,00 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ -101,23. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,31 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 194: 2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтанол



Борогидрид натрия (262,44 мг, 6,94 ммоль) добавляли частями к раствору этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторацетата (1450,0 мг, 4,62 ммоль) в этаноле (42 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Добавляли 1 н раствор хлористоводородной кислоты и полученную водную смесь экстрагировали 3 раза DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали с получением 2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтанола (1,244 г, 4,582 ммоль, выход 99,07%) в виде бесцветного масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,98 (т, J=14,18 Гц, 2H), 5,68 (ушир. с, 1H), 7,54 (д, J=8,48 Гц, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,88 (д, J=1,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,04 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

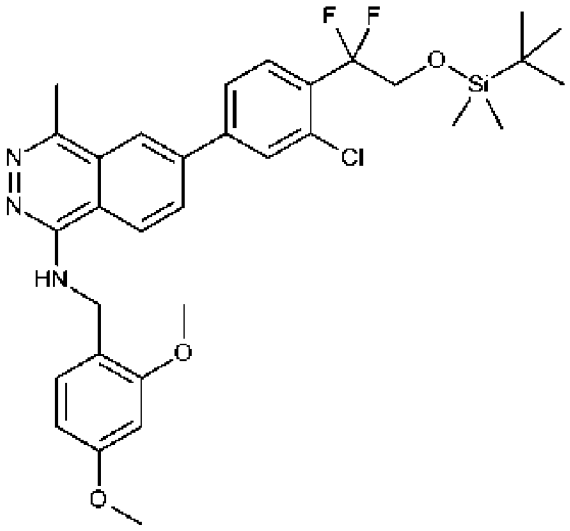
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 195: [2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтокси]-трет-бутилдиметилсилан



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (1332,38 мг, 8,84 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтанола (800,0 мг, 2,95 ммоль) и имидазола (601,83 мг, 8,84 ммоль) в THF (24 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением [2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтокси]-трет-бутилдиметилсилана (994 мг, 2,577 ммоль, выход 87,45%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,02 (с, 6H), 0,76 (с, 9H), 4,20 (т,

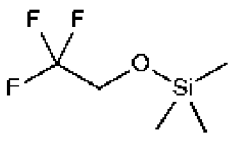
J=13,42 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,49 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,47, 1,97 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=1,87, 1,01 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,67 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 196: 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифторэтил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (91,56 мг, 0,260 ммоль) и [2-(4-бром-2-хлорфенил)-2,2-дифторэтокси]-трет-бутилдиметилсилана (100,0 мг, 0,260 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,5 мл) и водном растворе 2 н карбоната натрия (259,24 мкл, 0,520 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (16,95 мг, 0,030 ммоль) . Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 10) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифторэтил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (66 мг, 0,107 ммоль, выход 41,45%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,03 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 2,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,28 (т, J=13,52 Гц, 2H), 4,67 (д, J=5,51 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,37, 2,40 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,71 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,36 Гц, 1H), 8,01-8,07 (м, 1H), 8,19 (д, J=1,75 Гц, 1H), 8,25-8,32 (м, 2H), 8,50 (д, J=8,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=614,2 $[M+H]^+$.

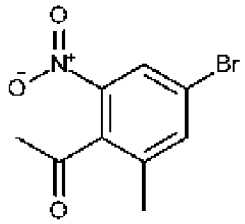
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 197: триметил(2,2,2-трифторэтокси)силан



Хлор(триметил)силан (3,18 мл, 24,99 ммоль) добавляли по каплям в течение 2

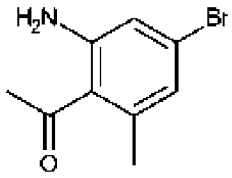
часов к раствору 2,2,2-трифторэтанола (2,5 г, 24,99 ммоль) и 1-метилимидазола (2,18 мл, 27,49 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Затем температуру повышали до 60°C и смесь перемешивали в течение 1 часа. После этого верхний слой двух фазной смеси собирали декантацией с получением триметил(2,2,2-трифторэтокси)силана (4 г, 23,23 ммоль, выход 92,94%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,15 (с, 9H), 4,11 (к, J=9,28 Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 198: 1-(4-бром-2-метил-6-нитрофенил)этанон



2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (5,85 мл, 14,62 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-2-йод-1-метил-3-нитробензола (5,0 г, 14,62 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли ацетиловый сложный эфир уксусной кислоты (2,07 мл, 21,93 ммоль) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 минут, затем ее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду и EtOAc и две фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 1-(4-бром-2-метил-6-нитрофенил)этанона (1,35 г, 5,231 ммоль, выход 35,77%) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,30 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 8,05 (дд, J=1,88, 0,82 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=1,90, 0,69 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,04 мин, МС (ИЭР) m/z=257,94 и 259,96 $[M+H]^+$.

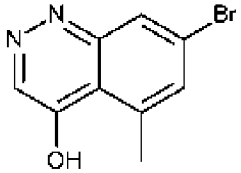
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 199: 1-(2-амино-4-бром-6-метилфенил)этанон



Перемешанную смесь железа (1,55 г, 27,71 ммоль), хлорида аммония (377,23 мг, 7,05 ммоль) и 1-(4-бром-2-метил-6-нитрофенил)этанона (1,3 г, 5,04 ммоль) в этаноле (48 мл) и воде (16 мл) нагревали до 80°C в течение 60 мин, затем ее оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 1-(2-амино-4-бром-6-метилфенил)этанона (875 мг, 3,836 ммоль, выход

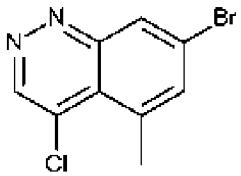
76,15%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,16 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,63 (с, 2H), 6,59 (дд, J=1,88, 0,78 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,97, 0,65 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,97 мин, МС (ИЭР) m/z=227,9 и 229,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 200: 7-бром-5-метилциннолин-4-ол



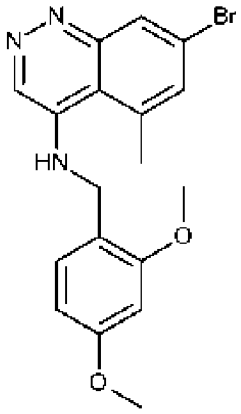
1-(2-амино-4-бром-6-метилфенил)этанон (871,0 мг, 3,82 ммоль) растворяли в концентрированном растворе хлористоводородной кислоты (22,07 мл, 264,86 ммоль) и воде (4 мл) и охлаждали до -5°C в ледяной бане с солевым раствором. Через 15 мин медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (276,29 мг, 4 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем температуру повышали до 60°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при 50°C всю ночь с получением 7-бром-5-метилциннолин-4-ола (800 мг, 3,346 ммоль, выход 87,63%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=238,9 и 240,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 201: 7-бром-4-хлор-5-метилциннолин



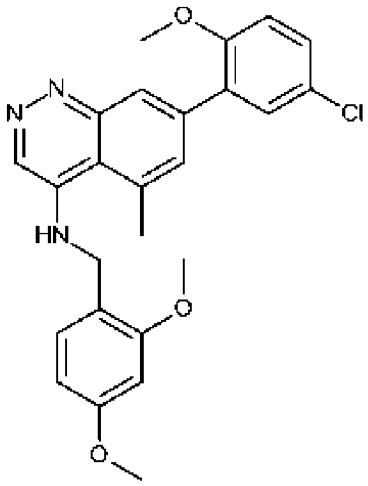
Раствор 7-бром-5-метилциннолин-4-ола (800 мг, 3,35 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (3,5 мл, 37,44 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток оксихлорида фосфора (V) удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ добавляли по каплям до достижения нейтрального pH. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением 7-бром-4-хлор-5-метилциннолина (900 мг, 3,35 ммоль, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,07 мин, МС (ИЭР) m/z=256,9 и 258,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 202: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (1,25 мл, 8,35 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлор-5-метилциннолина (860,0 мг, 3,34 ммоль) в этаноле (15 мл) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разводили EtOAc и суспензию фильтровали на воронке Хирша. Восстановленный порошок очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амина (460 мг, 1,185 ммоль, выход 35,48%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,92 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,84 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,05 (т, J=5,93 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 8,10 (дд, J=2,17, 0,62 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,68 мин, МС (ИЭР) m/z=388,03 и 390,04 $[M+H]^+$.

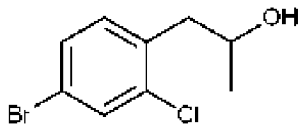
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 203: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амин



Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (105,62 мг, 0,570 ммоль) и 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амина (200,0 мг, 0,520 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном растворе 2 н карбоната натрия (257,56 мкл, 0,520 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,68 мг, 0,050 ммоль). Смесь

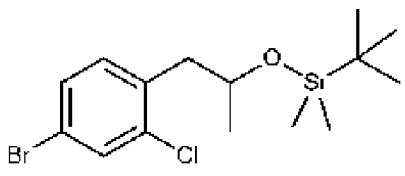
перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 2% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метилциннолин-4-амина (205 мг, 0,456 ммоль, выход 88,45%) в виде оранжевого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,97 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,79 Гц, 2H), 6,44-6,51 (м, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 6,96 (т, J=5,96 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,48 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,43-7,50 (м, 3H), 8,01 (д, J=1,87 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=450,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 204: 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-ол (рацемический)



2,5 M раствор н-бутиллития в гексане (1,51 мл, 3,78 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-хлорйодбензола (1,0 г, 3,15 ммоль) в THF (25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли 2-метилоксиран (0,23 мл, 3,15 ммоль) . Быстро добавляли диэтиловый эфират трифторида бора (0,33 мл, 3,15 ммоль) и смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 минут. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли при -78°C и рацемическую смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. EtOAc добавляли и две фазы разделяли Водную фазу трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-ола (480 мг, 1,924 ммоль, выход 61,06%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (д, J=6,13 Гц, 3H), 2,65-2,82 (м, 2H), 3,87 (дтд, J=6,93, 6,06, 5,06 Гц, 1H), 4,66 (д, J=5,11 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,23 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,25, 2,08 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,08 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,08 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

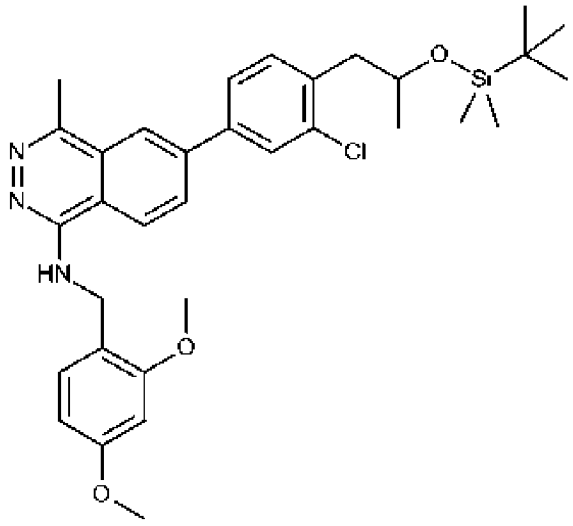
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 205: 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-илокси-трет-бутилдиметилсилан (рацемический)



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (869,78 мг, 5,77 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-

бром-2-хлорфенил)пропан-2-ола (480,0 мг, 1,92 ммоль) и имидазола (392,88 мг, 5,77 ммоль) в THF (14 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-илокси-трет-бутилдиметилсилана (605 мг, 1,663 ммоль, выход 86,45%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,30 (с, 3H), -0,10 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), 1,16 (д, J=6,01 Гц, 3H), 2,65-2,87 (м, 2H), 4,00-4,11 (м, 1H), 7,27 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,17, 2,07 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,07 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,79 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

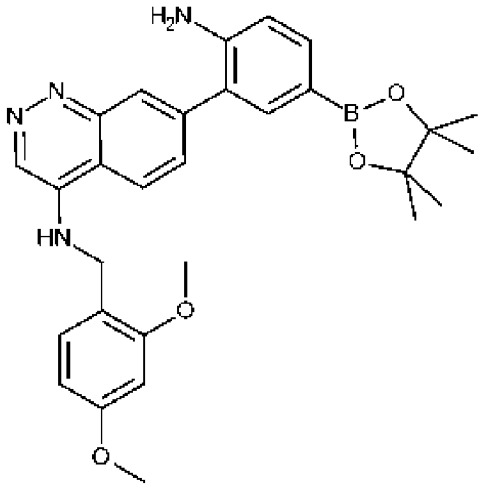
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 206: 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин (рацемический)



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (404,51 мг, 0,690 ммоль) и 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-илокси-трет-бутилдиметилсилана (250,0 мг, 0,690 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (687,21 мкл, 1,37 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (44,93 мг, 0,070 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (165 мг, 0,279 ммоль, выход 40,54%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,21 (с, 3H), -0,05 (с, 3H), 0,80 (с,

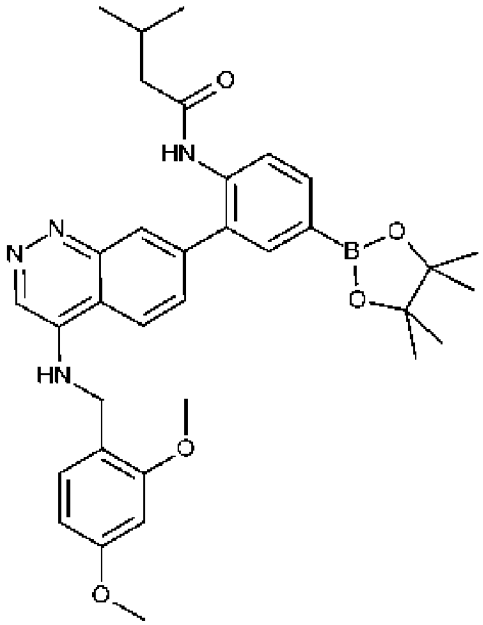
9H), 1,20 (д, J=7,04 Гц, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,85-2,92 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,66 (д, J=5,54 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,39, 2,39 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,04 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,76 Гц, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,01 (д, J=1,94 Гц, 1H), 8,18-8,24 (м, 2H), 8,47 (д, J=8,60 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,22 мин, МС (ИЭР) m/z=592,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 207: 7-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



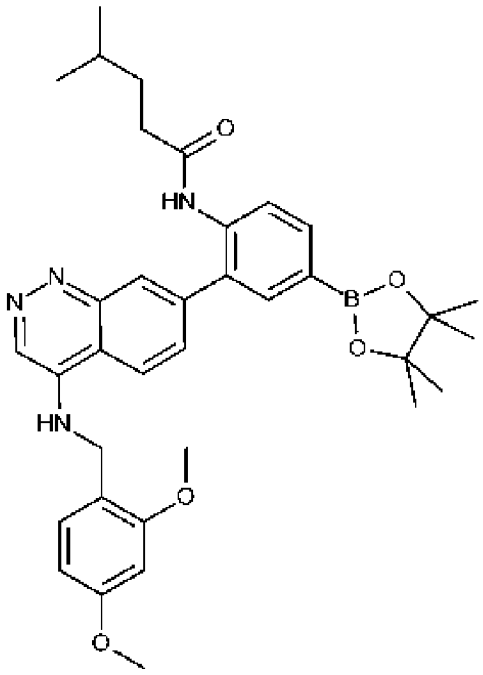
Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (534,61 мг, 0,800 ммоль), карбоната дицезия (781,97 мг, 2,4 ммоль) и 2,4-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (552,08 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (104,6 мг, 0,160 ммоль) и смесь дегазировали снова в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем при 55°C в течение 1,5 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 50% до 100%, а затем 5% MeOH в EtOAc с получением 7-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (133 мг, 0,260 ммоль, выход 32,44%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,27 (с, 12H), 3,75 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,52 (д, J=5,72 Гц, 2H), 5,42 (с, 2 H), 6,48 (дд, J=8,47, 2,31 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 8,00-8,06 (м, 2H), 8,40 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z= 513,22 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 208: N-[2-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}циннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамид



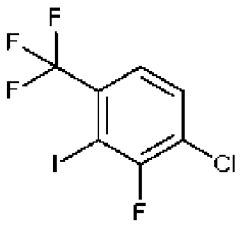
3-Метилбутаноилхлорид (0,02 мл, 0,120 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 7-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (64,0 мг, 0,120 ммоль) и триэтиламина (0,02 мл, 0,120 ммоль) в DCM (1,024 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилбутанамида (54 мг, 0,091 ммоль, выход 72,48%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=597,33 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 209: N-[2-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}циннолин-7-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамид



4-Метилпентаноилхлорид (0,02 мл, 0,120 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 7-[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (64,0 мг, 0,120 ммоль) и триэтиламина (0,02 мл, 0,120 ммоль) в DCM (1,024 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,02 мл, 0,120 ммоль) и 4-метилпентаноилхлорида (0,02 мл, 0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-[2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метилпентанамида (61 мг, 0,100 ммоль, выход 79,99%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=611,32 $[M+H]^+$.

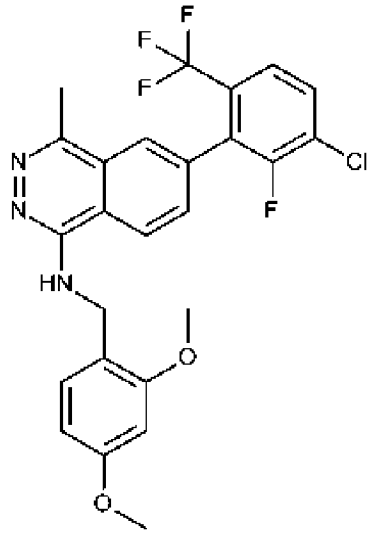
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 210: 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-(трифторметил)бензол



2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (1,51 мл, 3,78 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 минут к раствору 4-хлор-3-фторбензотрифторида (500,0 мг, 2,52 ммоль) в THF (8 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор йода (0,96 г, 3,78 ммоль) в THF (2 мл). Полученную смесь

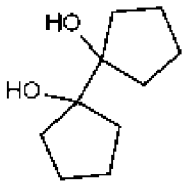
перемешивали при -78°C в течение 4 ч, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl для гашения реакции. Затем добавляли водный раствор Na_2SO_3 до восстановления оставшегося йода, и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-(трифторметил)бензола (744 мг, 2,293 ммоль, выход 91,06%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (дд, J=8,54, 1,38 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,70 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,32 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 211: 6-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



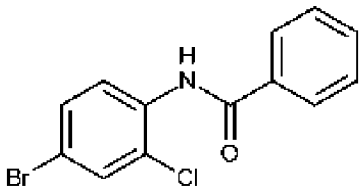
Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (179,62 мг, 0,510 ммоль), 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-(трифторметил)бензола (150,0 мг, 0,460 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (580 мкл, 1,16 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (30,23 мг, 0,051 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2,5 часа. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 6-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (120 мг, 0,237 ммоль, выход 51,31%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=506,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 212: 1-(1-гидроксициклопентил)циклопентан-1-ол



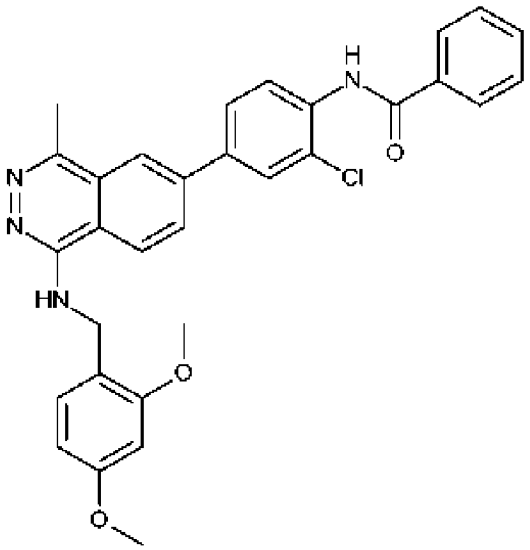
Хлорид титана (IV) (0,42 мл, 3,86 ммоль) добавляли по каплям к суспензии цинка (505,19 мг, 7,73 ммоль) в THF (7,5 мл) в атмосфере аргона и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа.Затем добавляли циклопентанон (0,53 мл, 5,94 ммоль) и полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Смесь гасили водой, а затем фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc, органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 1-(1-гидроксициклопентил)циклопентан-1-ола (130 мг, 0,764 ммоль, выход 12,85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,32-1,45 (м, 4H), 1,43-1,58 (м, 4H), 1,62-1,84 (м, 8H), 3,88 (с, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 213: N-(4-бром-2-хлорфенил)бензамид



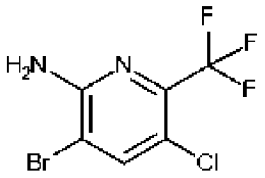
К раствору 4-бром-2-хлоранилина (500,0 мг, 2,42 ммоль) в сухом THF (10 мл), бензоилхлорид (0,28 мл, 2,42 ммоль) и триэтиламин (0,34 мл, 2,42 ммоль) добавляли по каплям в таком порядке. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрацией на фильтре Гуча, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при 50°C всю ночь с получением N-(4-бром-2-хлорфенил)бензамида (765 мг, 2,419 ммоль, выход 100%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,52-7,62 (м, 4H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,85 (д, J=1,99 Гц, 1H), 7,97-7,99 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 1H), 10,10 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z=309,9 и 311,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 214: N-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бензамид



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (600,0 мг, 1,7 ммоль) и N-(4-бром-2-хлорфенил)бензамида (633,13 мг, 2,04 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (17 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1698,85 мкл, 3,4 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (111,06 мг, 0,170 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением N-[2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бензамида (640 мг, 1,187 ммоль, выход 69,89%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,78 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,68 (д, J=5,59 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,39 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,53-7,61 (м, 2H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,37, 2,17 Гц, 1H), 8,02-8,07 (м, 2H), 8,16 (д, J=2,09 Гц, 1H), 8,24-8,30 (м, 2H), 8,45-8,52 (м, 1H), 10,15 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=538,2 $[M+H]^+$.

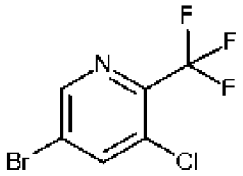
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 215: 3-бром-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-амин



1-Бромпирролидин-2,5-дион (706,27 мг, 3,97 ммоль) добавляли частями к перемешанному раствору 5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (600,0 мг, 3,05 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водным раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором

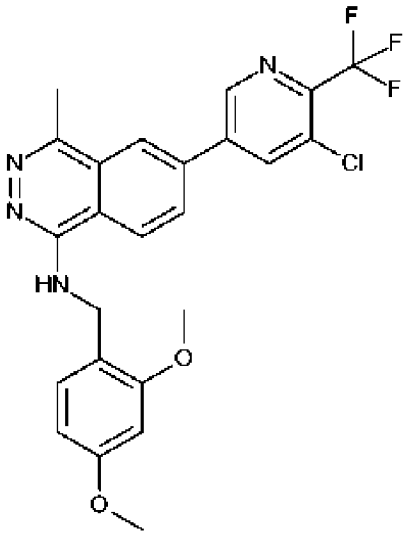
NaHCO3 и дважды солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 3-бром-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (823 мг, 2,99 ммоль, выход 97,88%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,02 (с, 2H), 8,19 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,12 мин, МС (ИЭР) m/z=274,92 и 276,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 216: 5-бром-3-хлор-2-(трифторметил)пиридин



Раствор 3-метилбутилового сложного эфира азотистой кислоты (0,29 мл, 2,16 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали и нагревали в потоке азота при 60°C в течение нескольких минут, затем по каплям добавляли раствор 3-бром-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (200,0 мг, 0,720 ммоль) в DMF (2,5 мл) в течение 15 минут при поддержании температуры при 60°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между Et_2O и водой. Фазы разделяли, а органическую фазу трижды промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный 5-бром-3-хлор-2-(трифторметил)пиридин (190 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

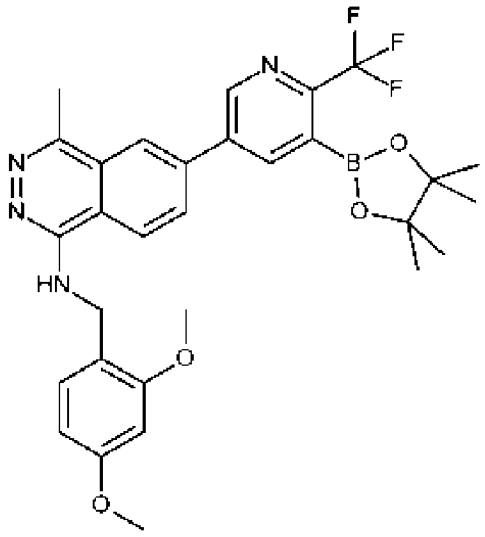
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 217: 6-[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 5-бром-3-хлор-2-(трифторметил)пиридина (182,31 мг, 0,700 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (247,23 мг, 0,700 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,7 мл, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл)

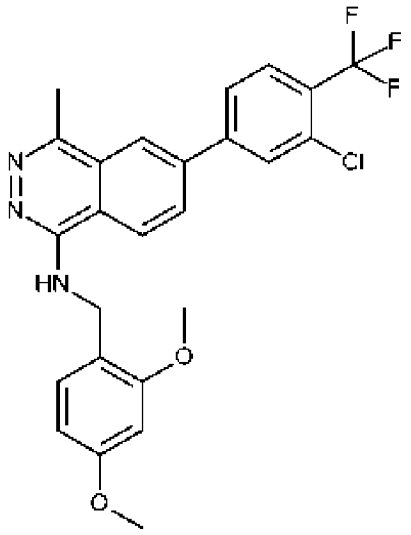
дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (45,76 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 часов. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 0% до 80% с получением частично очищенного 6-[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (43 мг, 0,088 ммоль, выход 12,56%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=489,14 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 218: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фталазин-1-амин



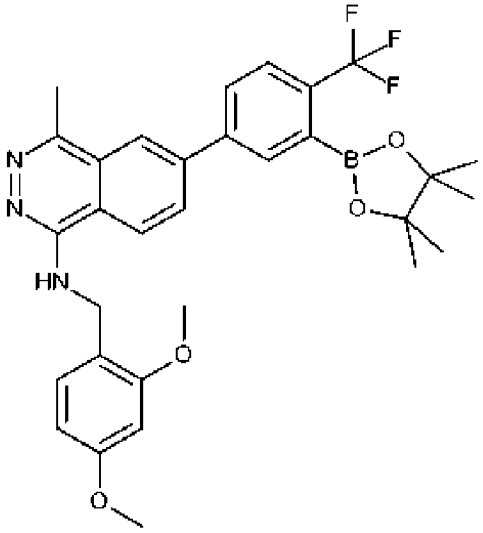
Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл заполняли дихлорбис(триметилфосфин)никелем (1,0 мг, 0,004 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом (90,38 мг, 0,360 ммоль), фторидом цезия (54,06 мг, 0,360 ммоль), 6-[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амином (87,0 мг, 0,180 ммоль), триметил(2,2,2-трифторэтокси)силаном (64,36 мг, 0,370 ммоль) и THF (2,121 мл) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C под микроволновым облучением в микроволновом реакторе за 3 цикла, каждый в течение 2 ч 30'. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат выпаривали с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]фталазин-1-амина (214 мг, 0,369 ммоль, выход 207,19%). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=581,26 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 219: 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



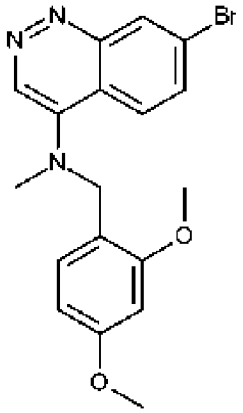
Смесь 3-хлор-4-(трифторметил)бензолбороновой кислоты (254,27 мг, 1,13 ммоль) и 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (400,0 мг, 1,03 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,292 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,52 мл, 1,03 ммоль) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (67,35 мг, 0,100 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем ее перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 40% до 100% с получением 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (276 мг, 0,566 ммоль, выход 54,91%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,78 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,67 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,83 Гц, 1H), 7,98-8,04 (м, 1 H), 8,10 (д, J=7,70 Гц, 1H), 8,28-8,32 (м, 1 H), 8,33 (с, 2 H), 8,52 (д, J=8,80 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=488,12 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 220: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-амин



Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл заполняли дихлорбис(триметилфосфин)никелем (1,1 мг, 0,004 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом (108,78 мг, 0,430 ммоль), фторидом цезия (59,15 мг, 0,390 ммоль), 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амином (100,0 мг, 0,190 ммоль), триметил(2,2,2-трифторэтокси)силаном (70,42 мг, 0,410 ммоль) и THF (1,5 мл) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C под микроволновым облучением в микроволновом реакторе в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат выпаривали с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метил-6-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-амина (256 мг, 0,442 ммоль, выход 226,91%). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=580,27 $[M+H]^+$.

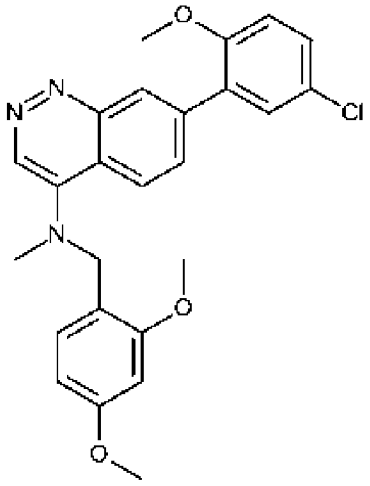
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 221: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амин



N-(2,4-Диметоксибензил)-N-метиламин (0,96 мл, 5,34 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлорциннолина (1,0 г, 4,11 ммоль) в ДМСО (8 мл) в атмосфере N_2 и полученную смесь перемешивали при 55°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

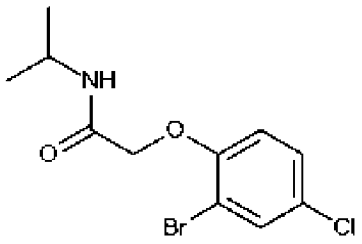
температуры и смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу дважды промывали 1 н раствором хлористоводородной кислоты и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амина (940 мг, 2,421 ммоль, выход 58,95%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,51 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 6,55 (дд, J=8,37, 2,38 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,31, 2,03 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,38 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,03 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z=388,1 и 390,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 222: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амин



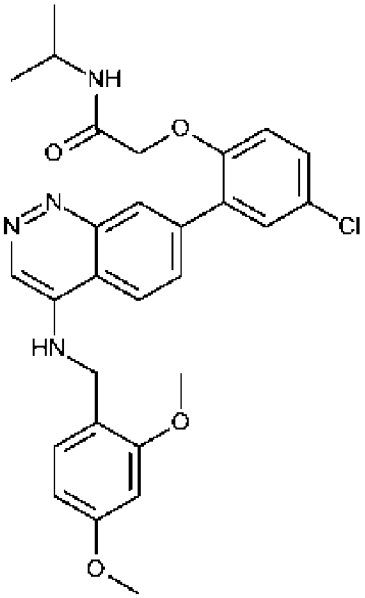
Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (132,02 мг, 0,710 ммоль) и 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амина (250,0 мг, 0,640 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (321,95 мкл, 0,640 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,1 мг, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 2% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилциннолин-4-амина (210 мг, 0,467 ммоль, выход 72,49%) в виде оранжевого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,07 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,65 (с, 2H), 6,54 (дд, J=8,30, 2,38 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,36 Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 2H), 7,47 (дд, J=8,84, 2,68 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,65 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,91, 1,90 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,93 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=450,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 223: 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-N-пропан-2-илацетамид



К суспензии 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и карбоната калия (499,67 мг, 3,62 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли N-изопропилхлорацетамид (392,16 мг, 2,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После добавления воды и EtOAc фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-N-пропан-2-илацетамида (600 мг, 1,957 ммоль, выход 81,2%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (д, J=6,60 Гц, 6H), 3,85-3,97 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,86, 2,62 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,56 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,90 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,14 мин, МС (ИЭР) m/z=307,9 $[M+H]^+$.

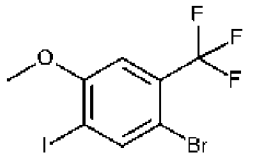
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 224: 6-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-N-пропан-2-илацетамида (200,0 мг, 0,650 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (210,67 мг, 0,980 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,524 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (652 мкл, 1,305 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,65 мг, 0,065 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2,5 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат

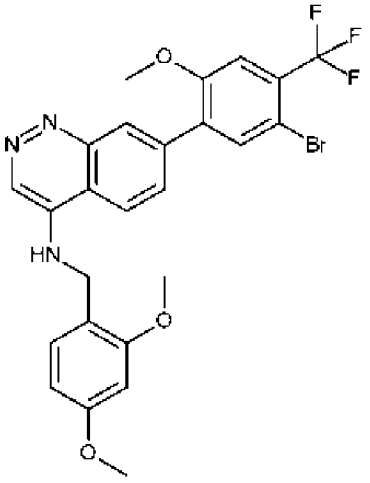
выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 2-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]-N-пропан-2-илацетамида (170 мг, 0,326 ммоль, выход 50,02%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 0,95 (д, J=6,60 Гц, 6H), 3,80 (с, 3H), 3,90-3,95 (м, 4H), 4,53 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,50 (дд, J=8,39, 2,39 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,81, 2,64 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,63 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,79, 1,77 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,78 мин, МС (ИЭР) m/z=521,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 225: 1-бром-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензол



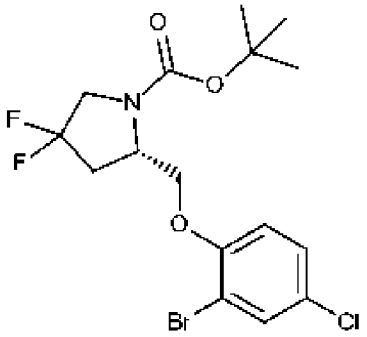
К раствору 1-бром-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (2,0 г, 7,84 ммоль) в DCM (55,05 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (2,42 г, 9,41 ммоль) и йод (2,19 г, 8,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и органические вещества промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 30% с получением 1-бром-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (2,5 г, 6,563 ммоль, выход 83,69%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,93 (с, 3H), 7,29 (с, 1H), 8,22-8,30 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,39 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 226: 7-[5-бром-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь водного 2 н раствора карбоната натрия (5,25 мл, 10,5 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (1,7 г, 7,88 ммоль) и 1-бром-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (2,0 г, 5,25 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (55,13 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (343,24 мг, 0,530 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 220) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 100% с получением двух партий 7-[5-бром-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1 г, 1,824 ммоль, выход 34,73%) в виде оранжевого твердого вещества и 7-[5-бром-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (700 мг, 1,277 ммоль, выход 24,31%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,83 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,43, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,79, 1,86 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,07 (т, J=6,11 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,88 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=548,0 и 550,1 $[M+H]^+$.

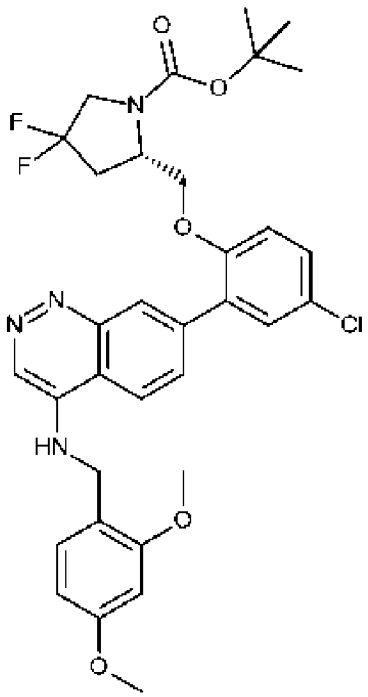
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 227: трет-бутил-2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-бром-4-хлорфенола (437,22 мг, 2,11 ммоль), трифенилфосфина (608,07 мг, 2,32 ммоль) и трет-бутил(2S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (500,0 мг, 2,11 ммоль) в THF (6 мл) добавляли сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,37 мл, 2,32 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 минут, затем ее выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil, SNAP 50) с элюированием градиентом DCM в циклогексане от 5% до 40% с получением трет-бутил-2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (780 мг, 1,828 ммоль, выход 86,74%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (с, 9H), 2,45-2,60 (м, 1H), 2,65-2,83 (м, 1H), 3,72 (ушир, с, 1H), 3,83-3,98 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,34 (дк, J=9,26, 4,78 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,81 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,88, 2,55 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,47 мин, МС (ИЭР)

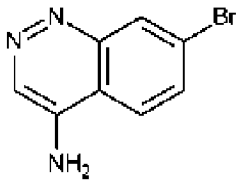
m/z=371,9 $[M+H-C_4H_8]^+$ и 327,9 $[M+H-Boc]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 228: трет-бутил(2S)-2-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



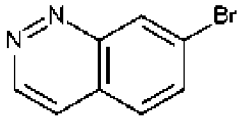
Смесь трет-бутил(2S)-2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (300,0 мг, 0,700 ммоль), водного 2 н карбоната натрия (0,7 мл, 1,41 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (444,33 мг, 1,05 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8,154 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосферу азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 минут. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (45,97 мг, 0,070 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 75°C в течение 2,5 часов, затем ее фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 99% с получением трет-бутил(2S)-2-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (370 мг, 0,577 ммоль, выход 82,08%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (с, 9 H), 2,22-2,40 (м, 1 H), 2,45-2,60 (м, 1H), 3,68 (ушир. с, 1H), 3,74 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 3,91 (с, 2H), 4,18 (ушир. с, 2 H), 4,51 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,46 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,26 (д, J=9,02 Гц, 1 H), 7,46 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=2,42 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=9,02 Гц, 1 H), 8,00 -8,07 (м, 1 H), 8,16 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 8,37 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=641,14 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 229: 7-бромциннолин-4-амин



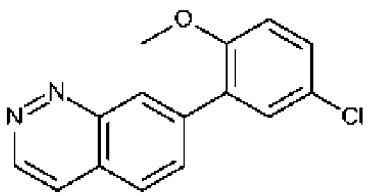
Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к перемешанному раствору 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1,06 г, 2,83 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Растворитель выпаривали и остаток загружали в колонку SCX с элюированием сначала MeOH, а затем 2 М метанольным раствором аммиака. Основные фракции выпаривали с получением 7-бромциннолин-4-амина (630 мг, 2,812 ммоль, выход 99,27%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38 (с, 2H), 7,72 (дд, J=8,97, 2,04 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,01 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,97 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,34 мин, МС (ИЭР) m/z=223,97 и 225,94 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 230: 7-бромциннолин



Раствор 3-метилбутилового сложного эфира азотистой кислоты (1,13 мл, 8,44 ммоль) в DMF (18,9 мл) перемешивали и нагревали в атмосфере аргона при 65°C. К этому раствору добавляли по каплям раствор 7-бромциннолин-4-амина (630,0 мг, 2,81 ммоль) в DMF (12,6 мл) в течение 40 мин при поддержании температуры при 65°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc/EtOH и 0,5 н HCl/H_2O. Водную фазу экстрагировали трижды. Объединенные органические фазы промывали 2 н HCl/H2O и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 7-бромциннолина (200 мг, 0,957 ммоль, выход 34,03%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01-8,13 (м, 2H), 8,29 (д, J=5,81 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,91 Гц, 1H), 9,46 (д, J=5,84 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=208,92 и 210,89 $[M+H]^+$.

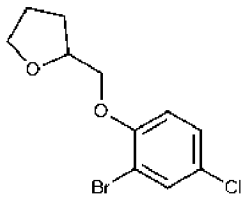
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 231: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)циннолин



Смесь водного 2 н раствора карбоната натрия (478,38 мкл, 0,960 ммоль), 7-бромциннолина (200,0 мг, 0,960 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (196,17 мг, 1,05 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (9,568 мл) дегазировали в течение 10 мин.

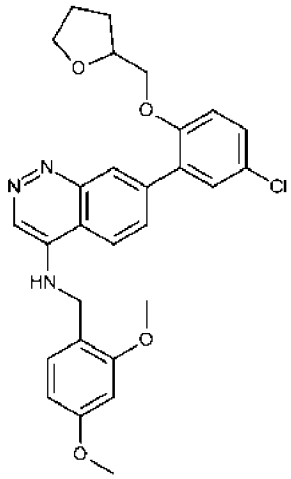
Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (62,55 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)циннолина (215 мг, 0,794 ммоль, выход 83,01%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,84 (с, 3H), 7,25 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,84, 2,72 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,68 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,59, 1,73 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,56 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=5,83, 1,00 Гц, 1H), 8,54 (м, 1H), 9,40 (д, J=5,75 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,05 мин, МС (ИЭР) m/z=271,04 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 232: 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]оксолан



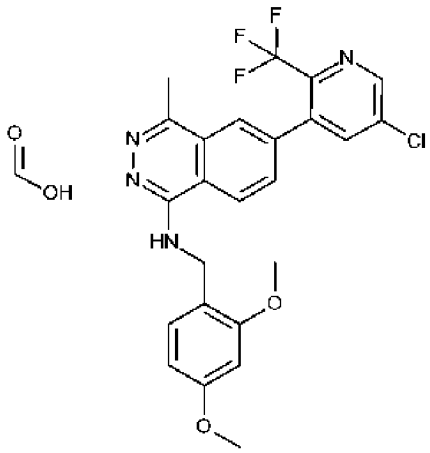
К суспензии 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и карбоната калия (499,67 мг, 3,62 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли 2-(бромметил)тетрагидрофуран (596,64 мг, 3,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. После добавления воды/EtOAc и разделения фаз водную фазу повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]оксолана (650 мг, 2,229 ммоль, выход 92,49%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z=290,9 и 293,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР показывал наличие некоторых алифатических примесей. Этот материал использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 233: 7-[5-хлор-2-(оксолан-2-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



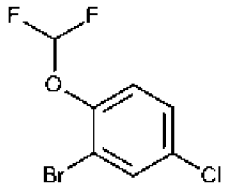
Раствор 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]оксолана (450,0 мг, 1,08 ммоль), водного 2 н раствора карбоната натрия (1,08 мл, 2,16 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (682,73 мг, 1,62 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10,87 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосфере азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (70,63 мг, 0,110 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 75°C в течение 2,5 часов, затем ее фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 99% с получением 7-[5-хлор-2-(оксолан-2-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (360 мг, 0,711 ммоль, выход 65,86%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,58-1,77 (м, 3H), 1,85-1,95 (м, 1H), 3,59 (к, J=7,02 Гц, 1H), 3,68 (к, J=7,03 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,02-4,14 (м, 3H), 4,51 (д, J=5,75 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,34, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,84, 2,69 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,81, 1,83 Гц, 1H), 8,01 (т, J=6,03 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,90 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=506,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 234: соль 6-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты



Смесь 3-бром-5-хлор-2-(трифторметил)пиридина (154,86 мг, 0,590 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (300,0 мг, 0,590 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,59 мл, 1,19 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (38,87 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 часов. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и MeOH. Органические растворители выпаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 60 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 0% до 60% с получением соли 6-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина и муравьиной кислоты (170 мг, 0,318 ммоль, выход 53,45%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 6,44 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,91 (дд, J=8,61, 1,74 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H от HCOOH), 8,33 (д, J=2,27 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,50 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,81 мин, МС (ИЭР) m/z=489,10 $[M+H]^+$.

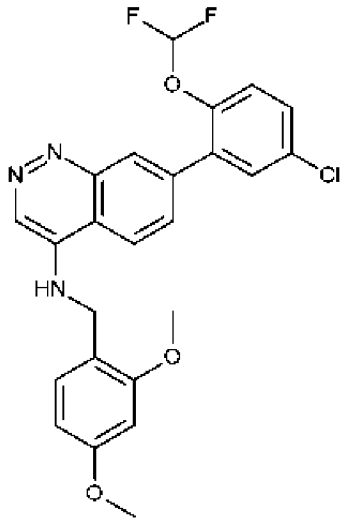
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 235: 2-бром-4-хлор-1-(дифторметокси)бензол



Смесь 2-бром-4-хлорфенола (1,0 г, 4,82 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (1690,33 мг, 11,09 ммоль) и карбоната дицезия (2198,83 мг, 6,75 ммоль) в DMF (5 мл) и воде (0,500 мл) перемешивали всю ночь при 100°C, затем ее оставляли достигать комнатной температуры. Добавляли воду и EtOAc, фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP_sil силикагель, 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-1-

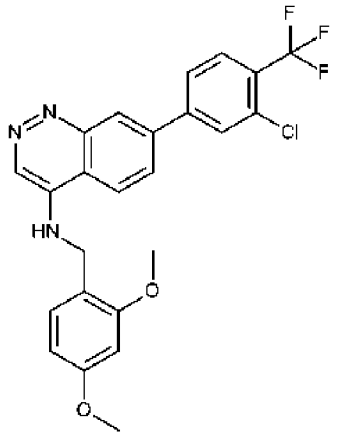
(дифторметокси)бензола (715 мг, 2,777 ммоль, выход 57,61%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30 (т, J=73,07 Гц, 3 H), 7,37 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 7,55 (дд, J=8,80, 2,42 Гц, 1 H), 7,91 (д, J=2,64 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 236: 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



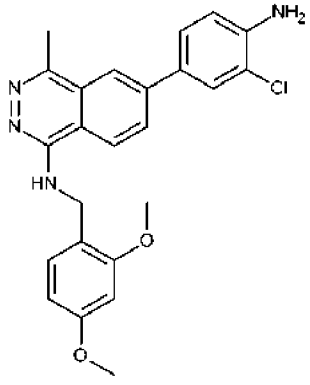
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (319,09 мг, 0,760 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-(дифторметокси)бензола (130,0 мг, 0,500 ммоль) в водном 2 н растворе карбоната натрия (0,5 мл, 1,01 ммоль) и 1,2-диметоксиэтане (10 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,01 мг, 0,050 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем перемешивали при 85°C в течение 90 мин. Смесь оставляли достигать комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток объединяли с другим остатком, полученным с применением той же процедуры, что описана выше, но начинали с 30 мг 2-бром-4-хлор-1-(дифторметокси)бензола. Объединенные остатки очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 75% с получением 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (233 мг, 0,494 ммоль, выход 97,79%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,53 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,23 (т, J=73,30 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=3,08 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 8,08 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,76 Гц), 8,42 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,51 (с, 1 H) ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=472,13 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 237: 7-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь водного 2 н раствора карбоната натрия (801,65 мкл, 1,6 ммоль), 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (300,0 мг, 0,800 ммоль) и 3-хлор-4-(трифторметил)бензолбороновой кислоты (197,85 мг, 0,880 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (52,41 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали MeOH и фильтрат выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 100% с получением 7-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (130 мг, 0,274 ммоль, выход 34,22%) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,20 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,37, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,32 Гц, 1H), 8,05-8,16 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,45-8,55 (м, 3H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=474,13 $[M+H]^+$.

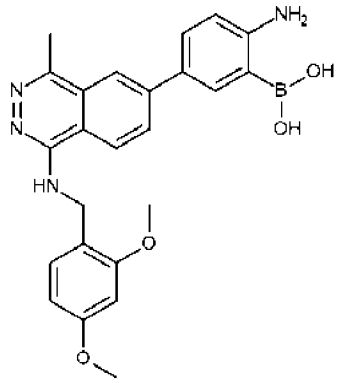
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 238: 6-(4-амино-3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь водного 2 н раствора карбоната натрия (1931,7 мкл, 3,86 ммоль), 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (750,0 мг, 1,93 ммоль) и 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (587,69 мг, 2,32 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (19 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (126,29 мг, 0,190 ммоль) и полученную

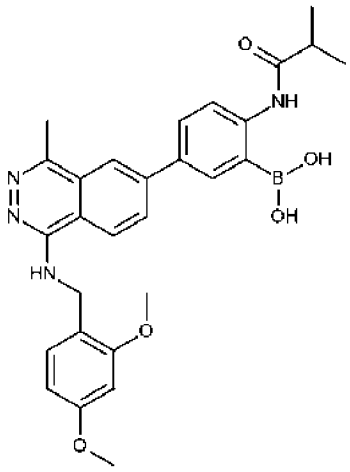
реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 6-(4-амино-3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (750 мг, 1,724 ммоль, выход 89,27%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,73 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,65 (д, J=5,41 Гц, 2H), 5,68 (с, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,46 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,53 (т, J=5,74 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,46, 2,19 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,18 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,86 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=8,69, 1,88 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,72 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=435,14 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 239: [2-амино-5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновая кислота



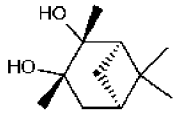
Сосуд для микроволнового облучения объемом 20 мл заполняли дихлорбис(триметилфосфин)никелем (3,24 мг, 0,010 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом (321,13 мг, 1,26 ммоль), фторидом цезия (174,63 мг, 1,15 ммоль), 6-(4-амино-3-хлорфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амином (250,0 мг, 0,570 ммоль), триметил(2,2,2-трифторэтокси)силаном (207,89 мг, 1,21 ммоль) и THF (5,5 мл) и смесь дезоксигенировали в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 5 часов под микроволновым облучением в микроволновом реакторе. Смесь выпаривали, остаток солюбилизировали в MeOH и загружали в картридж SCX. Картридж сначала элюировали MeOH, а затем 2M метанольным раствором аммиака. Основные фракции выпаривали с получением [2-амино-5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (235 мг, 0,529 ммоль, выход 92,02%) в виде желтого стекловидного твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=445,21 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 240: [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-(2-метилпропаноиламино)фенил]бороновая кислота



2-Метилпропаноилхлорид (26,16 мкл, 0,250 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору [2-амино-5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]фенил]бороновой кислоты (110,0 мг, 0,250 ммоль) в сухом THF (2,476 мл). Затем добавляли триэтиламин (69,02 мкл, 0,500 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc м добавлением капель MeOH. Объединенные органические фазы фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали с получением [5-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-2-(2-метилпропаноиламино)фенил]бороновой кислоты (56 мг, 0,109 ммоль, выход 43,97%) в виде желтого масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,58 мин, МС (ИЭР) m/z=515,27 $[M+H]^+$.

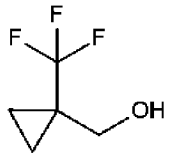
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 241: (1R,3S,4R,5R)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диол



Раствор (1R,4R,5R)-4-гидрокси-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-она (250,0 мг, 1,49 ммоль) в THF (0,500 мл) охлаждали до -78°, а затем по каплям добавляли 3 М раствор метилмагния хлорида в THF (1,09 мл, 3,27 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% до (1R,3S,4R,5R)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (130 мг, 0,705 ммоль, выход 47,47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,82 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,71-1,84 (м, 4H), 1,89-2,01 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,92 (с, 1H).

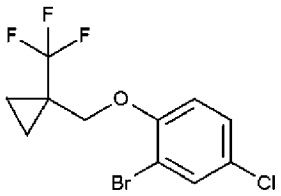
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 242: [1-

(трифторметил)циклопропил]метанол



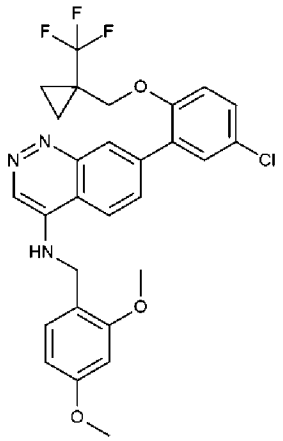
2 М раствор алюмогидрида лития в THF (2,11 мл, 4,22 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(трифторметил)-1-циклопропанкарбоновой кислоты (500,0 мг, 3,24 ммоль) в THF (8 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем гасили декагидратом сульфата натрия. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме с получением [1-(трифторметил)циклопропил]метанола (130 мг, 0,928 ммоль, выход 28,6%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,75-0,92 (м, 4H), 3,55 (д, J=5,91 Гц, 2H), 4,93 (т, J=6,00 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 243: 2-бром-4-хлор-1-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]бензол



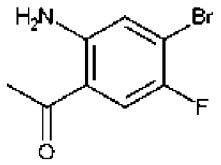
Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,16 мл, 1,02 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (192,49 мг, 0,930 ммоль), трифенилфосфина (267,72 мг, 1,02 ммоль) и [1-(трифторметил)циклопропил]метанола (130,0 мг, 0,930 ммоль) в THF (2,651 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 мин, затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 2-бром-4-хлор-1-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]бензола (150 мг, 0,455 ммоль, выход 49,05%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,07 (м, 2H), 1,10-1,15 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 7,15 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,85, 2,58 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,59 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,42 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 244: 7-[5-хлор-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Раствор 2-бром-4-хлор-1-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]бензола (150,0 мг, 0,460 ммоль), водного 2 н раствора карбоната натрия (0,46 мл, 0,910 ммоль) и [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (339,62 мг, 0,500 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4,552 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосфере азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (29,76 мг, 0,050 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 75°C в течение 2,5 часов, затем фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 30) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 99% с получением 7-[5-хлор-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (115 мг, 0,211 ммоль, выход 46,45%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89-1,04 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 4,51 (д, J=5,67 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,37, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,87 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,81, 2,70 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,69 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,79, 1,86 Гц, 1H), 8,01 (т, J=5,83 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,87 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=544,2 $[M+H]^+$.

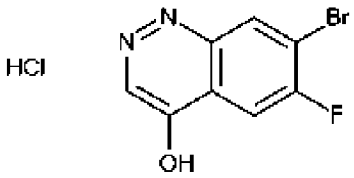
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 245: 1-(2-амино-4-бром-5-фторфенил)этанон



К перемешанному 1 М раствору трихлорборана в дихлорметане (46,31 мл, 46,31 ммоль) добавляли 3-бром-4-фторанилин (8,0 г, 42,1 ммоль) в ацетонитриле (100,0 мл, 421,03 ммоль) по каплям в течение 20 мин. К такой суспензии добавляли тремя порциями трихлоралюман (6,18 г, 46,31 ммоль). Смесь затем нагревали с обратным холодильником всю ночь. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4 н водный раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водным раствором HCl, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 240) с

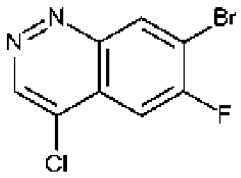
элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 1-(2-амино-4-бром-5-фторфенил)этанона (2,5 г, 10,77 ммоль, выход 25,59%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2,56 (с, 3H), 6,17 (с, 2H), 6,90 (д, J=5,78 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,44 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,99 мин, МС (ИЭР) m/z=231,9 и 233,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 246: 7-бром-6-фторциннолин-4-ола гидрохлорид



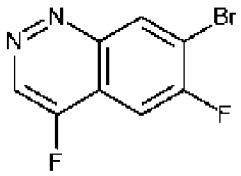
1-(2-амино-4-бром-5-фторфенил)этанон (2,5 г, 10,77 ммоль) растворяли в 12 М растворе хлористоводородной кислоты (62,27 мл, 747,25 ммоль) и воде (2 мл), затем смесь охлаждали до -5°C в ледяной бане с солевым раствором. Медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (817,71 мг, 11,85 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, затем температуру повышали до 60°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок фильтровали, промывали водой, сушили и собирали с получением 7-бром-6-фторциннолин-4-ола гидрохлорида (1,7 г, 6,083 ммоль, выход 56,46%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,81 Гц, 1H), 13,62 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,7 мин, МС (ИЭР) m/z=242,88 и 244,87 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 247: 7-бром-4-хлор-6-фторциннолин



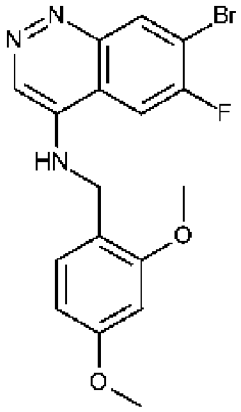
Раствор 7-бром-6-фторциннолин-4-ола гидрохлорида (1,5 г, 0,720 ммоль) в оксихлориде фосфора (5 мл, 5,367 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем избыток оксихлорида фосфора удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-4-хлор-6-фторциннолина (1,2 г, 4,589 ммоль, выход 85,5%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (д, J=8,84 Гц, 1H), 9,08 (д, J=6,71 Гц, 1H), 9,65 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=260,8 и 262,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 248: 7-бром-4-хлор-6-фторциннолин



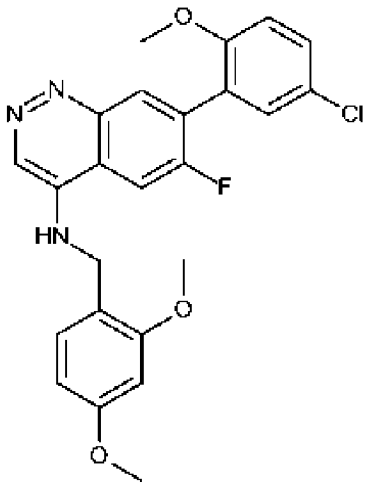
Суспензию 7-бром-4-хлор-6-фторциннолина (600,0 мг, 2,29 ммоль) и фторида калия (133,32 мг, 2,29 ммоль) в ДМСО (12 мл) перемешивали всю ночь при 110°C, затем ее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 7-бром-4,6-дифторциннолина (400 мг, 1,633 ммоль, выход 71,15%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (д, J=8,47 Гц, 1H), 9,10 (дд, J=6,52, 2,00 Гц, 1H), 9,62 (дд, J=2,95, 0,83 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=245,8 и 247,6[M+H]$^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 249: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амин



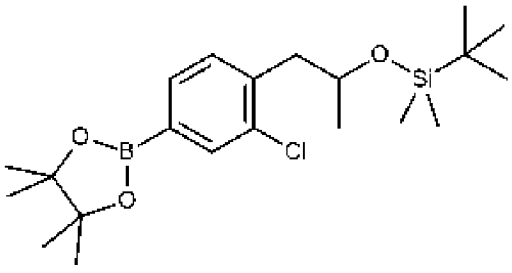
(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,17 мл, 1,14 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4,6-дифторциннолина (400,0 мг, 1,14 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа, затем ее охлаждали до 0°C и полученный осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амина (429 мг, 1,094 ммоль, выход 95,71%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,49 (д, J=5,60 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,77 Гц, 1H), 8,37 (д, J=10,31 Гц, 1H), 8,51 (д, J=6,99 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=392,06 и 394,04 [M+H]$^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 249: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амин



Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амина (429,0 мг, 1,09 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (224,27 мг, 1,2 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10,94 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,09 мл, 2,19 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (71,51 мг, 0,110 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2,5 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-6-фторциннолин-4-амина (330 мг, 0,727 ммоль, выход 66,47%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,74 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,35, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,65 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,81, 2,74 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,84 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,32 Гц, 1H), 8,23 (д, J=11,33 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=454,1 $[M+H]^+$.

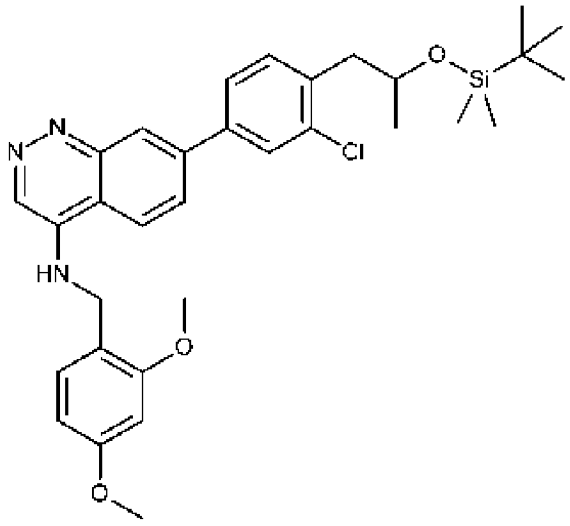
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 250: трет-бутил-[1-[2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-2-илокси]-диметилсилан



Перемешанную суспензию 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-илокси-трет-бутилдиметилсилана (500,0 мг, 1,37 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (523,53 мг, 2,06 ммоль) и ацетата калия (674,43 мг, 6,87 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) помещали в атмосферу азота, затем

дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (112,52 мг, 0,140 ммоль) и рацемическую смесь дегазировали потоком азота еще 10 мин, затем ее нагревали до 100°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением трет-бутил-[1-[2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-2-илокси]-диметилсилана (200 мг, 0,487 ммоль, выход 35,42%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,28 (с, 3H), -0,10 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), 1,15 (д, J=6,02 Гц, 3H), 1,30 (с, 12H), 2,74-2,89 (м, 2H), 4,03-4,17 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,48 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,50, 1,19 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,11 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,88 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 251: 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (рацемический)

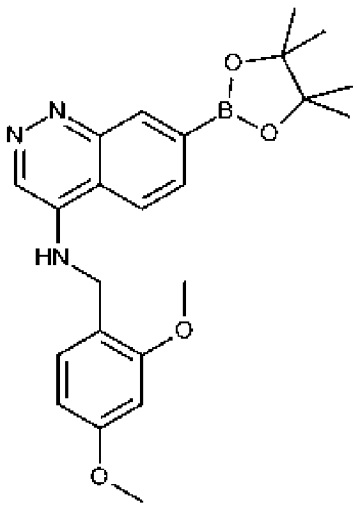


Способ 1: Смесь 1-(4-бром-2-хлорфенил)пропан-2-илокси-трет-бутилдиметилсилана (237,0 мг, 0,650 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (384,25 мг, 0,910 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (651,47 мкл, 1,3 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,5 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,59 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали через целит, трижды промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (238 мг, 0,412 ммоль, выход 63,18%) в виде

бледно-желтого порошка.

Способ 2: Смесь трет-бутил-[1-[2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-2-илокси]-диметилсилана (200,0 мг, 0,490 ммоль), 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (260,24 мг, 0,490 ммоль) и 2 н водного раствора карбоната натрия (486,78 мкл, 0,970 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31,82 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Смесь фильтровали через целит, трижды промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 5% с получением 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-3-хлорфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (240 мг, 0,415 ммоль, выход 85,27%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,22 (с, 3H), -0,05 (с, 3H), 0,80 (с, 9H), 1,20 (д, J=5,96 Гц, 3H), 2,83-2,94 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,08-4,21 (м, 1H), 4,52 (д, J=5,75 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,39, 2,38 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,00 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,00, 1,96 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,95 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,83, 1,96 Гц, 1H), 8,07 (т, J=6,06 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,93 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,96 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,19 мин, МС (ИЭР) m/z=578,31 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 252: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амин



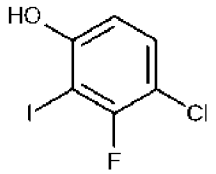
7-Бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин (50,0 г, 133,61 ммоль), ацетат калия (39,34 г, 400,82 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (101,78 г, 400,82 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (1334,9 мл) при комнатной температуре в круглодонной колбе объемом 2 л. Со смесью проводили 3 цикла вакуум/N_2 (1 полный цикл 1 минута, 30 секунд N_2 и 30 секунд вакуума).

Добавляли палладия (II) диацетат (1,5 г, 6,68 ммоль) и дициклогексил-[2-[2,4,6-

три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (5,1 г, 10,69 ммоль) и смесь дезоксигенировали 3 циклами вакуум/N_2 (1 полный цикл 1 минута, 30 секунд N_2 и 30 секунд вакуума). Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов.Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через воронку Гуча и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении.

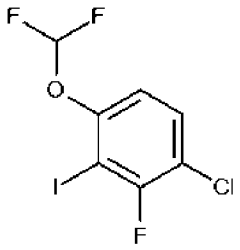
Остаток растирали с EtOAc в течение 1 часа при комнатной температуре, затем фильтровали и восстановленное твердое вещество сушили под высоким вакуумом. Процедуру растирания повторяли с применением Et_2O с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (30,2 г, 71,68 ммоль, выход 53,65%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,16-1,18 (м, 12 H), 3,74 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,49 (д, J=5,72 Гц, 2 H), 6,47 (дд, J=8,36, 2,20 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J=8,36, 1,10 Гц, 1 H), 8,02 (т, J=5,72 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=8,36 Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,55 мин, МС (ИЭР) m/z=340,3 $[M-C_6H_{10}+H]^+$ (сложный эфир пинаколата гидролизуется до бороновой кислоты методом ВЭЖХ).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 253: 4-хлор-3-фтор-2-йодфенол



Трибромборан (10,47 мл, 10,47 ммоль) добавляли к холодному раствору (0°C) 1-хлор-2-фтор-3-йод-4-метоксибензола (1,0 г, 3,49 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и ее перемешивали всю ночь. Добавляли дополнительное количество трибромборана (5,25 мл, 5,25 ммоль) и рацемическую смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Добавляли DCM и лед/воду. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 4-хлор-3-фтор-2-йодфенола (794 мг, 2,914 ммоль, выход 83,49%) в виде черного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,73 (дд, J=8,80 и 1,10 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,80 Гц, 1H), 10,99 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,07 мин, МС (ИЭР) m/z=271 $[M+H]^+$.

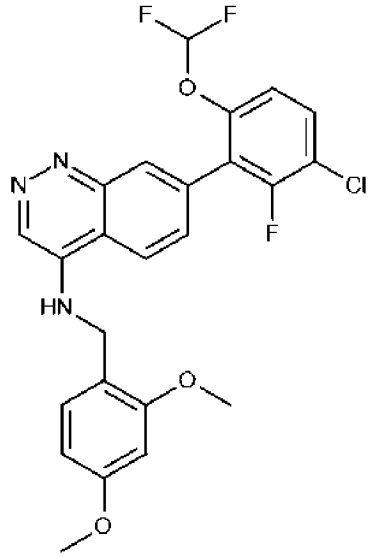
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 254: 1-хлор-4-(дифторметокси)-2-фтор-3-йодбензол



Смесь 4-хлор-3-фтор-2-йодфенола (790,0 мг, 2,64 ммоль), 2-хлор-2,2-

дифторацетата натрия (925,3 мг, 6,07 ммоль) и карбоната дицезия (1203,66 мг, 3,69 ммоль) в DMA (10 мл) перемешивали всю ночь при 120°C, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и воду. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 2×25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 1-хлор-4-(дифторметокси)-2-фтор-3-йодбензола (390 мг, 1,209 ммоль, выход 45,84%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,11-7,15 (м, 1H), 7,33 (т, J=72,85 Гц, 1 H), 7,72 (т, J=8,69 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,24 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

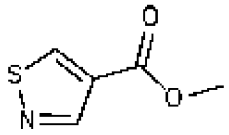
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 255: 7-[3-хлор-6-(дифторметокси)-2-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 1-хлор-4-(дифторметокси)-2-фтор-3-йодбензола (200,0 мг, 0,620 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (391,97 мг, 0,930 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (12,41 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,62 мл, 1,24 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (40,55 мг, 0,060 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем перемешивали при 85°C в течение 1,5 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 90% с получением 7-[3-хлор-6-(дифторметокси)-2-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (117 мг, 0,239 ммоль, выход 38,51%) в виде коричневатого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,94 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,25 (т, J=73,07 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,80 Гц, 1H), 8,12 (т, J=6,05 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H). ЖХ-МС

(способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=490,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 256: метил-1,2-тиазол-4-карбоксилат

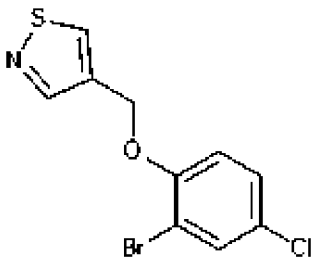


К раствору 1,2-тиазол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,87 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (0,42 мл, 5,81 ммоль) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Две фазы фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали с получением метил-1,2-тиазол-4-карбоксилата (554 мг, 3,87 ммоль, выход 99,95%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,84 (с, 3H), 8,92 (с, 1H), 9,72 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,60 мин, МС (ИЭР) m/z=144,01$[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 257: 1,2-тиазол-4-илметанол

2 М раствор алюмогидрида лития в THF (4,45 мл, 8,90 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил-1,2-тиазол-4-карбоксилата (554 мг, 3,87 ммоль) в THF (7 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часа, затем гасили декагидратом сульфата натрия. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме с получением 1,2-тиазол-4-илметанола (196 мг, 1,70 ммоль, выход 43,98%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,59 (д, J=5,19 Гц, 2H), 5,27 (т, J=5,59 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,80 (д, J=0,96 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=115,94 $[M+H]^+$.

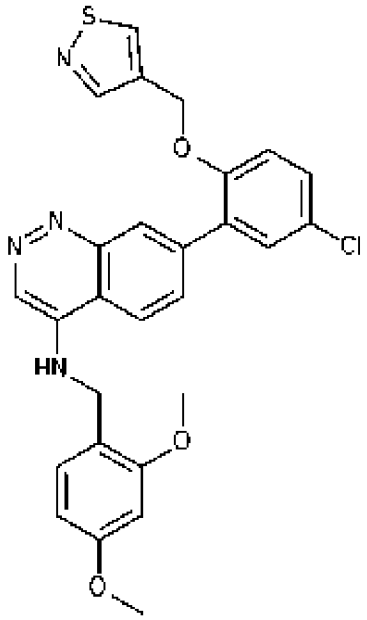
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 258: 4-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-1,2-тиазол



Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,34 мл, 1,87 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (353,11 мг, 1,7 ммоль), трифенилфосфина (491,1 мг, 1,87 ммоль) и 1,2-тиазол-4-илметанола (196 мг, 1,7 ммоль) в THF (2,65 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 мин, затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 30) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 4-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-1,2-тиазола

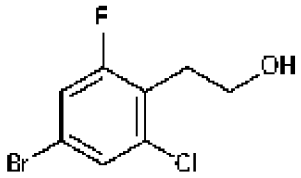
(225 мг, 0,739 ммоль, выход 43,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,33 (с, 2H), 7,28 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,84, 2,58 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,60 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,24 мин, МС (ИЭР) m/z=304,03 и 306,05 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 259: 7-[5-хлор-2-(1,2-тиазол-4-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



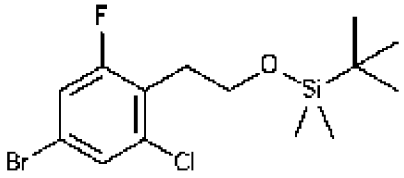
Раствор 4-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-1,2-тиазола (220,0 мг, 0,720 ммоль), водного 2 н раствора карбоната натрия (722,28 мкл, 1,44 ммоль) и [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (426,02 мг, 1,01 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосферу азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 минут. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (47,22 мг, 0,070 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 80°C в течение 8 часов, затем фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,2-тиазол-4-илметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (244 мг, 0,470 ммоль, выход 65,09%) в виде бледно-коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,60 Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 6,48 (дд, J=8,42, 2,39 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,81, 2,68 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,65 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,76, 1,83 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,98 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,98 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=519,20 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 260: 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этанол



2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (5,73 мл, 14,31 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-1-хлор-3-фтор-2-йодбензола (4,0 г, 11,93 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли 2,5 М раствор этиленоксида в THF (4,77 мл, 11,93 ммоль). Быстро добавляли диэтиловый эфира трифторида бора (1,25 мл, 11,93 ммоль) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли при -78°C и рацемическую смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. EtOAc добавляли и две фазы разделяли Водную фазу трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, SNAP 120 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95% с получением 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этанола (1,6 г, 6,312 ммоль, выход 52,91%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,86 (тд, J=7,05, 2,02 Гц, 2H), 3,50-3,58 (м, 2H), 4,84 (т, J=5,61 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=9,06, 1,95 Гц, 1H), 7,60 (т, J=1,70 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,02 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

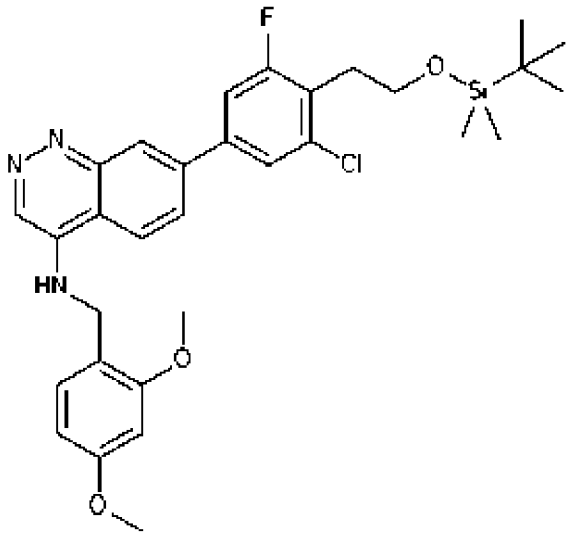
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 261: 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилан



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (3,39 г, 22,49 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этанола (1,9 г, 7,5 ммоль) и имидазола (1,53 г, 22,49 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 40°C. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 15% с получением 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (2,6 г, 7,07 ммоль, выход 94,33%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,07 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 2,91 (тд, J=6,55, 1,97 Гц, 2H), 3,76 (т, J=6,53 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=9,07, 1,96 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,67 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,79 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не

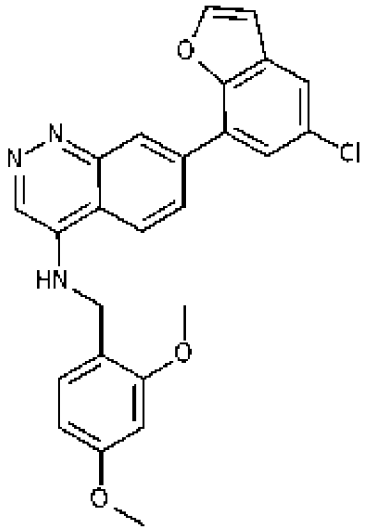
наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 262: 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-хлор-5-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



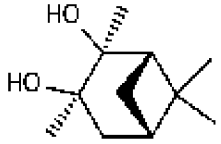
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (595,7 мг, 1,41 ммоль) и 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (400,0 мг, 1,09 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (11 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,09 мл, 2,18 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (71,11 мг, 0,110 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 5% с получением 7-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-хлор-5-фторфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (332 мг, 0,570 ммоль, выход 52,43%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,02 (с, 6H), 0,83 (с, 9H), 3,02 (т, J=6,54 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,83 (т, J=6,74 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,73 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,39, 2,38 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=10,70, 1,81 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,87, 2,01 Гц, 1H), 8,09 (т, J=5,97 Гц, 1H), 8,41-8,49 (м, 2H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,15 мин, МС (ИЭР) m/z=582,27 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 263: 7-(5-хлор-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (327,62 мг, 0,780 ммоль), 7-бром-5-хлор-1-бензофурана (120,0 мг, 0,520 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,52 мл, 1,04 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7,4 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,89 мг, 0,050 ммоль). Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100%, а затем MeOH в EtOAc от 0% до 10% с получением 7-(5-хлор-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (138 мг, 0,309 ммоль, выход 59,7%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,55 (д, J=5,72 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,47, 2,31 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,98 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,09 -8,13 (м, 1H), 8,16 (дд, J=8,91, 1,87 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,50 (д, J=9,02 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,67 (д, J=1,98 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=446,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 264: (1S,3R,4S,5S)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диол

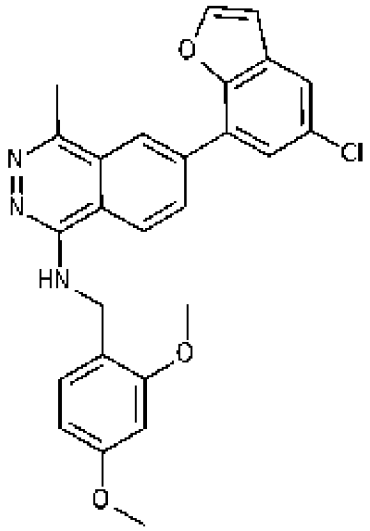


Раствор (1S,4S,5S)-4-гидрокси-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-она (1,0 г, 5,94 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до -78°C, а затем по каплям добавляли 3 M раствор метилмагния хлорида в THF (4,95 мл, 14,86 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали

солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением (1S,3R,4S,5S)-3,4,6,6-тетраметилбицикло[3.1.1]гептан-3,4-диола (724 мг, 3,929 ммоль, выход 66,09%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,83 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,21 (д, J=5,50 Гц, 6H), 1,72-1,85 (м, 4H), 1,90-2,02 (м, 2H), 4,88 (с, 1H), 4,93 (с, 1H).

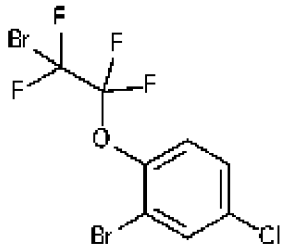
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 265: 6- (5- хлор- 1- бензофуран- 7-ил)- N-[(2,4-

диметоксифенил)метил]- 4- метилфталазин- 1- амин



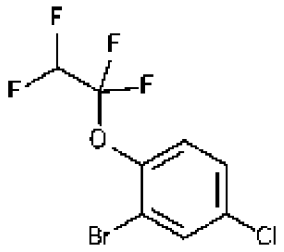
Смесь 7-бром-5-хлор-1-бензофурана (130,0 мг, 0,560 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (343,82 мг, 0,730 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,28 мл, 0,560 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,72 мг, 0,060 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в DCM от 0% до 90% с получением 6-(5-хлор-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (74 мг, 0,161 ммоль, выход 28,65%) в виде желтоватой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,69 (д, J=5,28 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,72 Гц, 1H), 7,83-7,88 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,35-8,41 (м, 1H), 8,44 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,51-8,56 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=460,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 266: 2-бром-1-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-хлорбензол



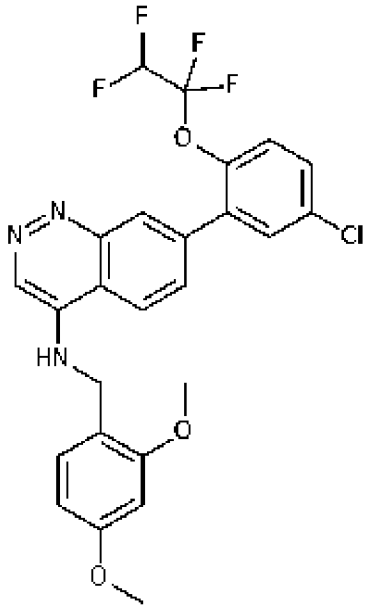
1,2-Дибром-1,1,2,2-тетрафторэтан (0,35 мл, 2,89 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и карбоната дицезия (1020,89 мг, 3,13 ммоль) в ДМСО (4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 40% с получением 2-бром-1-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-хлорбензола (500 мг, 1,294 ммоль, выход 53,69%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54-7,58 (м, 1H), 7,62 (дд, J=8,83, 2,49 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,45 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,49 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 267: 2-бром-4-хлор-1-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензол



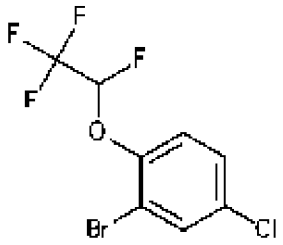
Цинковый порошок (338,44 мг, 5,18 ммоль) добавляли к холодному раствору 2-бром-1-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-хлорбензола (500,0 мг, 1,29 ммоль) в уксусной кислоте (10,35 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение одного часа, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 2-бром-4-хлор-1-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензола (350 мг, 1,138 ммоль, выход 87,96%) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,88 (тт, J=51,50, 3,08 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=9,02 Гц, 1 H), 7,58 (дд, J=8,80, 2,42 Гц, 1 H), 7,98 (д, J=2,42 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,31 мин. МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 268: 7-[5-хлор-2-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,41 г, 0,980 ммоль), 2-бром-4-хлор-1-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензола (250,0 мг, 0,810 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (11,3 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,81 мл, 1,62 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,05 г, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (250 мг, 0,479 ммоль, выход 58,91%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,66 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,40, 2,41 Гц, 1H), 6,56-6,65 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,43 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,75 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,77, 2,67 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,80, 1,84 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,62 Гц, 1H), 8,07 (т, J=5,95 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=522,2 $[M+H]^+$.

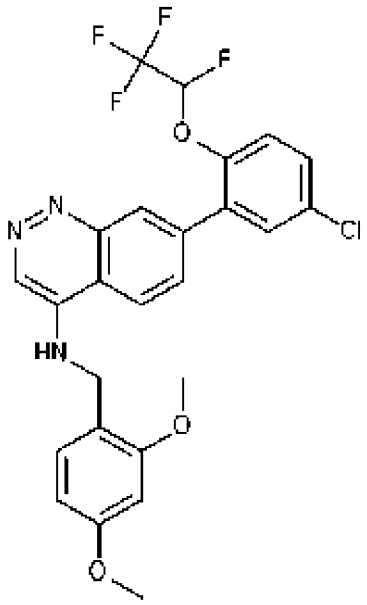
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 269: 2- бром- 4- хлор- 1- (1,2,2,2-тетрафторэтокси)бензол



Смесь 2-бром-4-хлорфенола (300,0 мг, 1,45 ммоль), карбоната дицезия (612,53 мг, 1,88 ммоль) и 1,1,1,2-тетрафтор-2-йодэтана (0,19 мл, 1,74 ммоль) в DMF (3 мл)

перемешивали при 120°C в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н водным раствором HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-1-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)бензола (378 мг, 1,229 ммоль, выход 85,01%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,96 (дк, J=56,37, 3,01 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,92, 1,13 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,87, 2,53 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,51 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,33 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

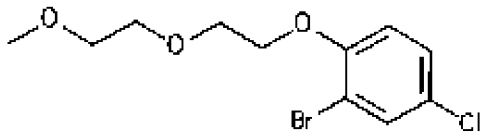
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 270: 7-[5-хлор-2-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (219,23 мг, 0,520 ммоль), 2-бром-4-хлор-1-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)бензола (160,0 мг, 0,520 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,35 мл, 0,690 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (22,79 мг, 0,030 ммоль). Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 22 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,2,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (106 мг, 0,203 ммоль, выход 39,03%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,65 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,39, 2,39 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,98 (дк, J=56,40, 3,03 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,82, 2,67

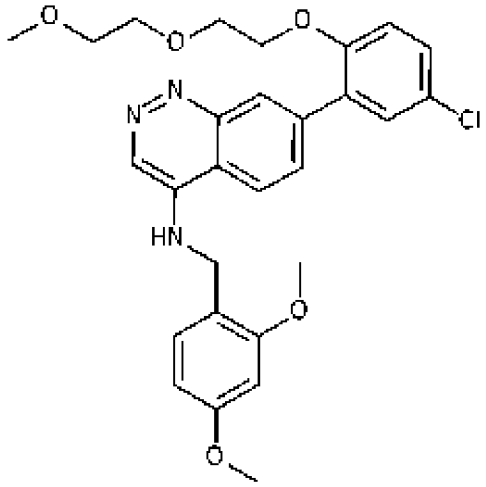
Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 8,05 (т, J=5,88 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=522,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 271: 2-бром-4-хлор-1-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]бензол



Суспензию 1-(2-бромэтокси)-2-метоксиэтана (485,28 мг, 2,65 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и карбоната калия (666,23 мг, 4,82 ммоль) в DMF (7 мл) перемешивали при 65°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4-хлор-1-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]бензола (770 мг, 2,487 ммоль, выход 103,19%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,24 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 4,15-4,20 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,86, 2,59 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,17 мин, МС (ИЭР) m/z=309,1 и 311,0 $[M+H]^+$.

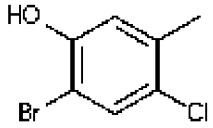
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 272: 7-[5-хлор-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]бензола (200,0 мг, 0,650 ммоль) и [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (326,61 мг, 0,780 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и водном растворе 2 М карбоната натрия (0,65 мл, 1,29 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,24 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 95% с получением 7-[5-хлор-2-

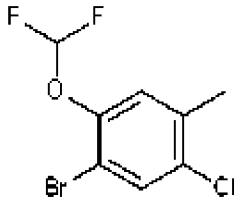
[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (140 мг, 0,267 ммоль, выход 41,36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,14 (с, 3H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,45-3,51 (м, 2H), 3,68-3,72 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,17-4,25 (м, 2H), 4,52 (д, J=5,71 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,35, 2,37 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,43 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,81, 2,67 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,80, 1,80 Гц, 1H), 8,02 (т, J=6,00 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,87 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=524,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 273: 2-бром-4-хлор-5-метилфенол



1-Хлорпирролидин-2,5-дион (1,43 г, 10,69 ммоль) добавляли медленно к раствору 2-бром-5-метилфенола (2,0 г, 10,69 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,500 мл) в DMF (15 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов, затем ее гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали *в вакууме* с получением светло-коричневого масла, которое очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (853 мг, 3,851 ммоль, выход 36,02%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,21 (с, 3H), 6,89 (д, J=0,84 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 10,37 (с, 1H).ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z=219,1 и 221,2 $[M-H]^+$.

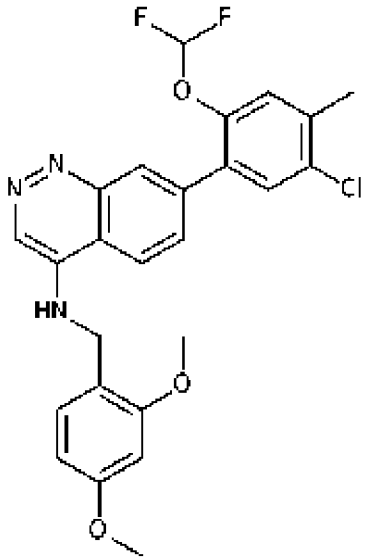
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 274: 1- бром- 5- хлор- 2- (дифторметокси)- 4- метилбензол



Смесь 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (400,0 мг, 1,81 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (633,3 мг, 4,15 ммоль) и карбоната дицезия (823,82 мг, 2,53 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 часов, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасили 1 н водным раствором HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 1-бром-5-хлор-2-(дифторметокси)-4-метилбензола (357 мг, 1,315 ммоль, выход 72,81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,32 (с, 3H), 7,25 (т, J=73,07 Гц, 1H), 7,39 (д,

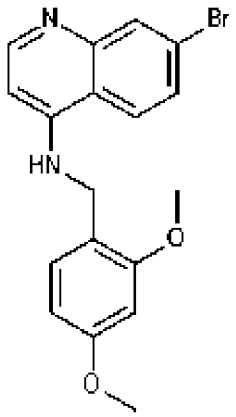
J=0,83 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,32 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 275: 7- [5- хлор- 2- (дифторметокси)- 4- метилфенил]- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



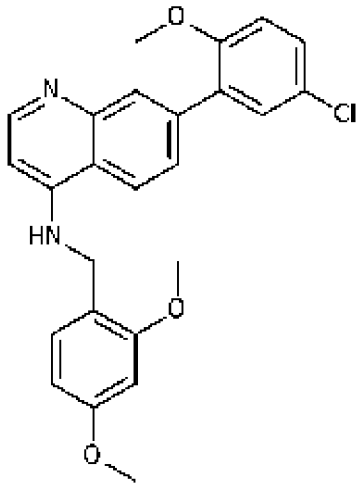
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (200,0 мг, 0,470 ммоль), 1-бром-5-хлор-2-(дифторметокси)-4-метилбензола (128,88 мг, 0,470 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,47 мл, 0,950 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31,04 мг, 0,050 ммоль). Полученную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 22 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (106 мг, 0,218 ммоль, выход 45,95%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,43 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=6,03 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,40, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,19 (т, J=73,60 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,75, 1,83 Гц, 1H), 8,06 (т, J=6,00 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=486,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 276: 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,35 мл, 2,35 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлорхинолина (380,0 мг, 1,57 ммоль) в этаноле (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C всю ночь, затем добавляли дополнительное количество (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,35 мл, 2,35 ммоль) и рацемическую смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением белого осадка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина (440 мг, 1,179 ммоль, выход 75,23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,40 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,31 (д, J=5,41 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=8,41, 2,41 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,95, 2,13 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,85 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,08 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,99 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=375,1 $[M+H]^+$.

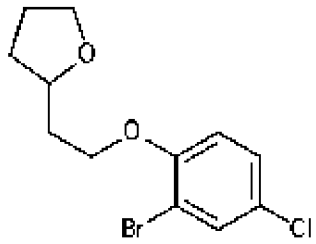
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 277: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амин



Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина (440,0 мг, 1,18 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (263,69 мг, 1,41 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (12 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (1,18 мл, 2,36 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (77,07 мг, 0,120 ммоль) и полученную

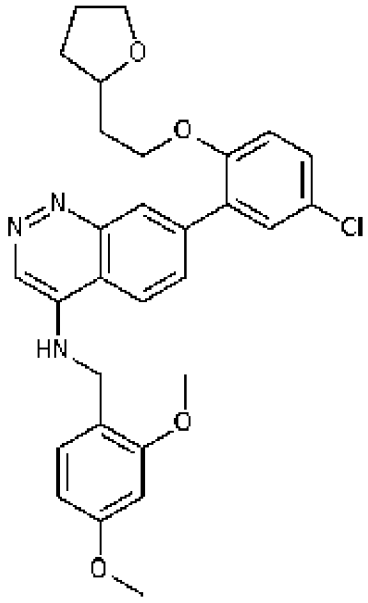
реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 12 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 95% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина (520 мг, 1,196 ммоль, выход 101,42%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,39-4,46 (м, 2 H), 6,22-6,30 (м, 1 H), 6,40-6,48 (м, 1 H), 6,58-6,63 (м, 1 H), 7,04-7,13 (м, 1 H), 7,16-7,23 (м, 1 H), 7,40-7,47 (м, 2 H), 7,52-7,58 (м, 1 H), 7,59-7,71 (м, 1 H), 7,80-7,88 (м, 1 H), 8,31 (м, 2 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=435,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 278: 2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолан



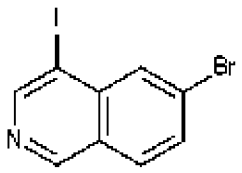
Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,37 мл, 2,32 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (446,47 мг, 2,15 ммоль), трифенилфосфина (620,95 мг, 2,37 ммоль) и 2-(оксолан-2-ил)этанола (250,0 мг, 2,15 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 минут, затем ее выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом дихлорметана в циклогексане от 5% до 50% с получением 2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолана (280 мг, 0,916 ммоль, выход 42,6%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,58-1,68 (м, 2H), 1,87-2,02 (м, 2H), 2,01-2,18 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 1H), 3,84-3,94 (м, 1H), 4,05-4,20 (м, 3H), 6,85 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,78, 2,55 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,54 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 279: 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-2-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолана (180,0 мг, 0,590 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (322,59 мг, 0,770 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,589 мл, 1,18 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (38,51 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение четырех часов. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-2-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (180 мг, 0,346 ммоль, выход 58,77%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,15-1,23 (м, 1H), 1,36-1,48 (м, 1H), 1,71-1,86 (м, 4H), 3,52-3,60 (м, 1H), 3,67-3,76 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,78-3,85 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,05-4,14 (м, 3H), 4,48-4,54 (м, 2H), 6,48 (дд, J=8,38, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,81, 2,73 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,73 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,79, 1,86 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,91 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=520,3 $[M+H]^+$.

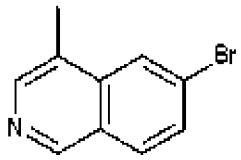
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 280: 6- бром- 4- йодизохинолин



Раствор 6-бромизохинолина (2,0 г, 9,61 ммоль) и 1-йодпирролидин-2,5-диона (2,38 г, 10,57 ммоль) в уксусной кислоте (19,99 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток гасили насыщенным водным

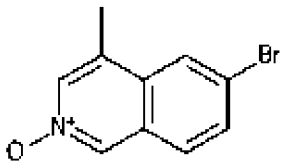
раствором $NaHCO_3$ и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_4$, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 60% с получением 6-бром-4-йодизохинолина (1,85 г, 5,54 ммоль, выход 57,63%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,96 (дд, J=8,65, 1,89 Гц, 1H), 8,07-8,17 (м, 2H), 8,99 (с, 1H), 9,32 (д, J=0,83 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,25 мин, МС (ИЭР) m/z=333,9 и 335,6 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 281: 6- бром- 4- метилизохинолин



Смесь 6-бром-4-йодизохинолина (1,7 г, 5,09 ммоль), карбоната калия (2110,71 мг, 15,27 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (0,36 мл, 2,55 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,9 мл) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (373,51 мг, 0,510 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 90% с получением 6-бром-4-метилизохинолина (710 мг, 3,197 ммоль, выход 62,8%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (д, J=0,81 Гц, 3H), 7,84 (дд, J=8,70, 1,88 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,21 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,88 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,16 Гц, 1H), 9,19 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,9 мин, МС (ИЭР) m/z=223,3 и 225,1 $[M+H]^+$.

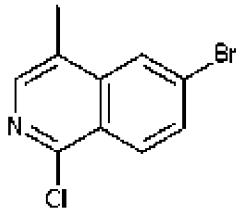
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 282: 6-бром-4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий



3-Хлорбензолкарбопероксовую кислоту (1,66 г, 9,59 ммоль) добавляли к холодному раствору 6-бром-4-метилизохинолина (710,0 мг, 3,2 ммоль) в DCM (31,97 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После добавления воды/дихлорметана и разделения фаз водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой, 2 М водным раствором NaOH и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ия (750 мг, 3,15 ммоль, выход 98,53%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,63

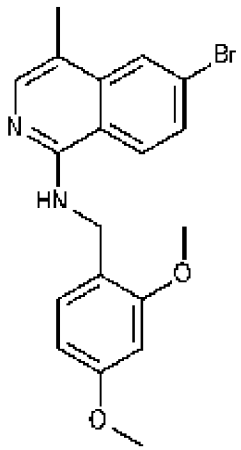
мин, МС (ИЭР) m/z=237,9 и 239,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 283: 6-бром-1-хлор-4-метилизохинолин



Раствор 6-бром-4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ия (750,0 мг, 3,15 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (5,0 мл, 53,48 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Избыток оксихлорида (V) фосфора удаляли при пониженном давлении. Остаток гасили 2 н водным раствором NaOH, а затем его трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением 6-бром-1-хлор-4-метилизохинолина (780 мг, 3,041 ммоль, выход 96,52%) в виде красного масла. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,24 мин, МС (ИЭР) m/z=256,1 и 258,1 $[M+H]^+$.

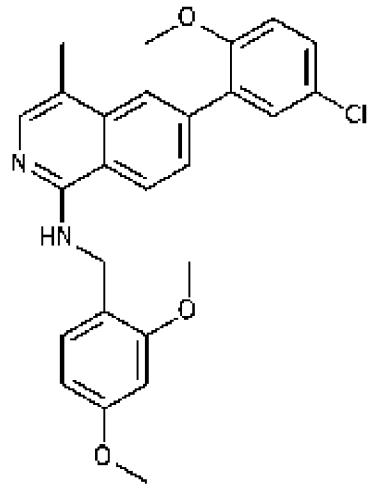
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 284: 6- бром- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]- 4- метилизохинолин- 1- амин



Раствор 6-бром-1-хлор-4-метилизохинолина (780,0 мг, 3,04 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (1,39 мл, 9,12 ммоль) и триэтиламина (0,64 мл, 4,56 ммоль) в ДМСО (6,081 мл) перемешивали при 110°C в течение 72 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. После добавления воды/EtOAc и разделения фаз водную фазу повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилизохинолин-1-амина (145 мг, 0,374 ммоль, выход 12,31%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,31 (д, J=1,10 Гц, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,57 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,41 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,60-7,69 (м, 2H), 7,71

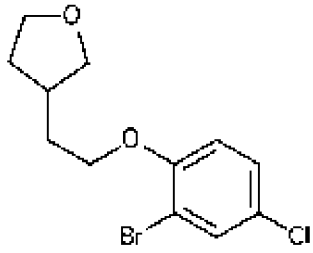
(с, 1H), 7,94 (д, J=2,00 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,94 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=387,1 и 389,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 285: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилизохинолин-1-амин



Смесь 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилизохинолин-1-амина (145,0 мг, 0,370 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (104,69 мг, 0,560 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3,8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,37 мл, 0,750 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (24,48 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение пяти часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в дихлорметане от 1% до 10% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилизохинолин-1-амина (120 мг, 0,267 ммоль, выход 71,39%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,35 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,60 (д, J=5,62 Гц, 2H), 6,40 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,74, 2,70 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,54 (т, J=5,37 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,66, 1,76 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,68 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=449,2 $[M+H]^+$.

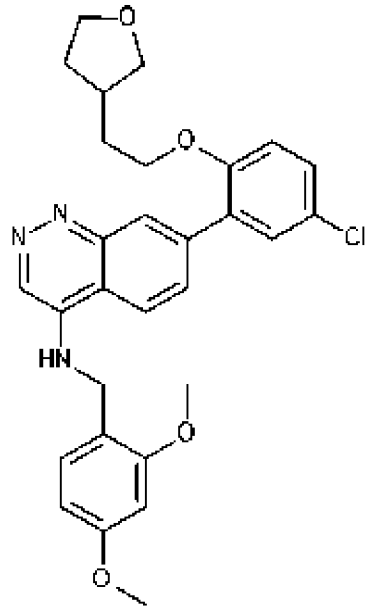
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 286: 3-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолан



Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты

(0,63 мл, 3,98 ммоль) добавляли к раствору 2-(оксолан-3-ил)этанола (419,96 мг, 3,62 ммоль), трифенилфосфина (1043,09 мг, 3,98 ммоль) и 2-бром-4-хлорфенола (750,0 мг, 3,62 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 минут, затем ее выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 3-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолана (1 г, 3,272 ммоль, выход 90,51%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,62-1,72 (м, 1H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,08-2,25 (м, 1H), 2,44-2,55 (м, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 1H), 3,87-3,96 (м, 1H), 3,98-4,09 (м, 3H), 6,82 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,77, 2,55 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,29 мин, МС (ИЭР) m/z=305,0 и 307,1 $[M+H]^+$.

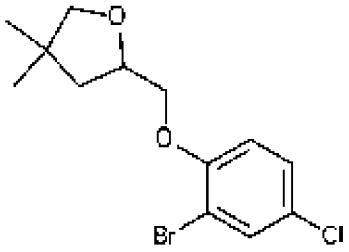
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 287: 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-3-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 3-[2-(2-бром-4-хлорфенокси)этил]оксолана (200,0 мг, 0,650 ммоль) и [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (330,86 мг, 0,790 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,65 мл, 1,31 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем [добавляли 1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,79 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением 7-[5-хлор-2-[2-(оксолан-3-ил)этокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (150 мг, 0,288 ммоль, выход 44,08%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,52 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,84-1,93 (м, 1H), 2,15-2,24 (м, 1H), 3,13-3,19 (м, 1H), 3,46-3,60 (м, 1H), 3,60-3,71 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,99-4,13 (м, 2H), 4,52 (д, J=5,74 Гц, 2H), 6,48 (дд,

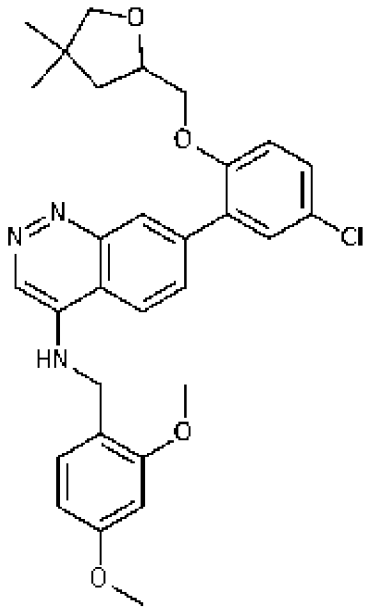
J=8,39, 2,41 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,80, 2,72 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,80, 1,84 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,96 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=520,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 288: 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-диметилоксолан



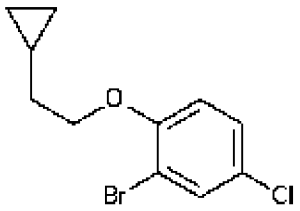
Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,54 мл, 2,96 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (557,75 мг, 2,69 ммоль), трифенилфосфина (775,71 мг, 2,96 ммоль) и (4,4-диметилоксолан-2-ил)метанола (350,0 мг, 2,69 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 3 часов, затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-диметилоксолана (381 мг, 1,192 ммоль, выход 44,34%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,65 (дд, J=12,24, 8,75 Гц, 1H), 1,80 (дд, J=12,22, 7,27 Гц, 1H), 3,40 (д, J=7,81 Гц, 1H), 3,49 (д, J=7,84 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=10,40, 5,36 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=10,44, 3,38 Гц, 1H), 4,27-4,40 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,86, 2,58 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,54 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,41 мин, МС (ИЭР) m/z=319,00 и 321,06 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 289: 7-[5-хлор-2-[(4,4-диметилоксолан-2-ил)метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



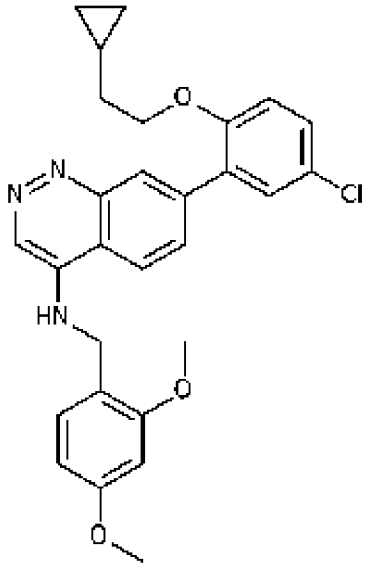
Раствор 2-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]-4,4-диметилоксолана (180,0 мг, 0,560 ммоль), водного 2 н раствора карбоната натрия (563,17 мкл, 1,13 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (308,44 мг, 0,730 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосферу азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 минут. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,82 мг, 0,060 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов, затем фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 95% с получением 7-[5-хлор-2-[(4,4-диметилоксолан-2-ил)метокси]фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (227 мг, 0,425 ммоль, выход 75,48%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,86 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 1,51 (дд, J=12,20, 9,02 Гц, 1H), 1,68 (дд, J=12,16, 6,99 Гц, 1H), 3,29 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,12 (дд, J=10,40, 3,40 Гц, 1H), 4,22-4,31 (м, 1H), 4,52 (д, J=5,81 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,39, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,92 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,82, 2,73 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,70 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,79, 1,85 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,97 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=534,30 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 290: 2-бром-4-хлор-1-(2-циклопропилэтокси)бензол



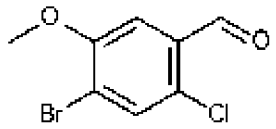
Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,42 мл, 2,65 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-циклопропилэтанола (0,21 мл, 2,41 ммоль) и трифенилфосфина (695,39 мг, 2,65 ммоль) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-1-(2-циклопропилэтокси)бензола (579 мг, 2,101 ммоль, выход 87,17%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,03-0,24 (м, 2H), 0,35-0,54 (м, 2H), 0,77-0,95 (м, 1H), 1,64 (к, J=6,49 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,34 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,87 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,84, 2,59 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,49 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 291: 7-[5-хлор-2-(2-циклопропилэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (450,0 мг, 1,07 ммоль), 2-бром-4-хлор-1-(2-циклопропилэтокси)бензола (294,34 мг, 1,07 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (1,07 мл) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (69,83 мг, 0,110 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 2 часов.Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(2-циклопропилэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (300 мг, 0,612 ммоль, выход 57,32%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,03-0,16 (м, 2H), 0,29-0,54 (м, 2H), 0,75 (ддт, J=12,66, 7,61, 4,68 Гц, 1H), 1,56 (к, J=6,44 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,09 (т, J=6,30 Гц, 2H), 4,51 (д, J=5,77 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,36, 2,41 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,94 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,80, 2,67 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,66 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,78, 1,81 Гц, 1H), 8,00 (т, J=5,95 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,89 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,96 мин, МС (ИЭР) m/z=490,3 $[M+H]^+$.

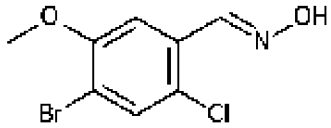
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 292: 4-бром-2-хлор-5-метоксибензальдегид



2,0 М раствор изопропилмагния хлорида в THF (1,17 мл, 2,34 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору 2-бром-4-хлор-5-йоданизола (1,25 г, 2,34 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем добавляли N, N-диметилформамид (0,18 мл, 2,34 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным

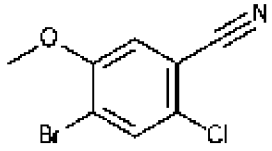
раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 4-бром-2-хлор-5-метоксибензальдегида (538 мг, 2,156 ммоль, выход 92,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,94 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 10,27 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=249,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 293: (E)-N-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метилиден]гидроксиламин



К перемешанному раствору 4-бром-2-хлор-5-метоксибензальдегида (535,0 мг, 2,14 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляли ацетат тригидрат натрия (583,61 мг, 4,29 ммоль), а затем гидроксиламина гидрохлорид (208,62 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Полученное таким образом белое твердое вещество переносили в DCM и промывали водой, затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением (E)-N-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метилиден]гидроксиламина (410 мг, 1,55 ммоль, выход 72,29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,88 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 11,80 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z=263,9 и 266,0 $[M+H]^+$.

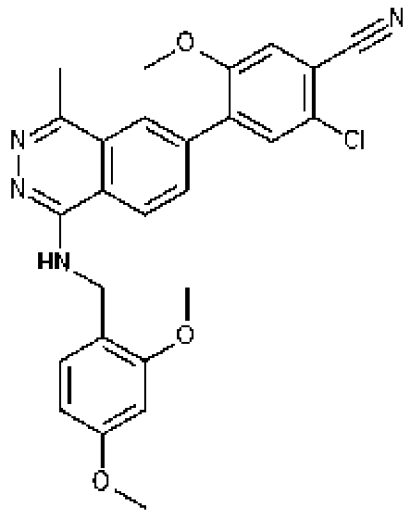
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 294: 4-бром-2-хлор-5-метоксибензонитрил



К перемешанному раствору (E)-N-[(4-бром-2-хлор-5-метоксифенил)метилиден]гидроксиламина (408,0 мг, 1,54 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (0,64 мл, 4,63 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C.Затем по каплям добавляли трифторметилсульфониловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты (0,31 мл, 1,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 4-бром-2-хлор-5-метоксибензонитрила (350 мг, 1,42 ммоль, выход 92,05%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,92 (с, 3H), 7,74 (с,

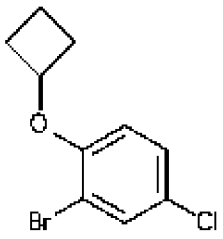
1H), 8,08 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,15 мин, МС (ИЭР) m/z=245,8 и 247,8 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 295: 2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метоксибензонитрил



Смесь 4-бром-2-хлор-5-метоксибензонитрила (150,75 мг, 0,610 ммоль), [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (240,0 мг, 0,610 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (0,61 мл, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали в атмосфере Ar в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (39,98 мг, 0,060 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов.Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат выпаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 2-хлор-4-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]-5-метоксибензонитрила (215 мг, 0,453 ммоль, выход 74,02%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,66 (д, J=6,01 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,62 (т, J=5,75 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,56, 1,75 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=475,2 $[M+H]^+$.

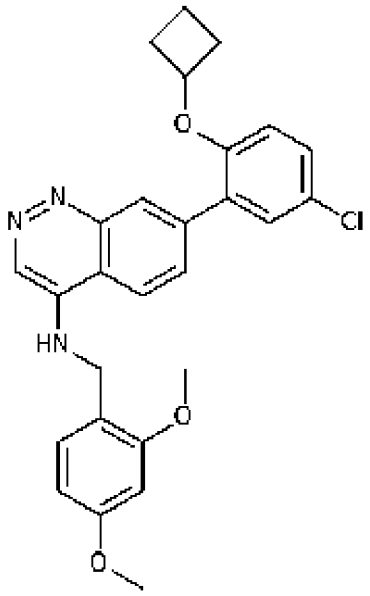
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 296: 2-бром-4-хлор-1-циклобутилоксибензол



Смесь карбоната калия (499,67 мг, 3,62 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и бромциклобутана (390,46 мг, 2,89 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при 110°C всю ночь. Затем смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 40% с получением 2-бром-4-хлор-1-циклобутилоксибензола (617 мг, 2,359 ммоль, выход 97,88%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,64-1,78 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 2H), 2,42-2,52 (м, 2H), 4,65 (к, J=7,13 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,76 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,79, 2,54 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,44 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

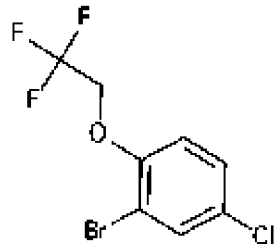
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 297: 7-(5-хлор-2-циклобутилоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-циклобутилоксибензола (150,0 мг, 0,570 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (362,44 мг, 0,860 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,57 мл, 1,15 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (37,49 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение пяти часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-(5-хлор-2-циклобутилоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (140 мг, 0,294 ммоль, выход 51,29%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,53-1,71 (м, 1H), 1,71-1,83 (м, 1H), 1,92-2,10 (м, 2H), 2,35-2,48 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,74 Гц, 2H), 4,77 (к, J=7,11 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,80, 2,70 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,78, 1,85 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,98 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,88 Гц, 1H),

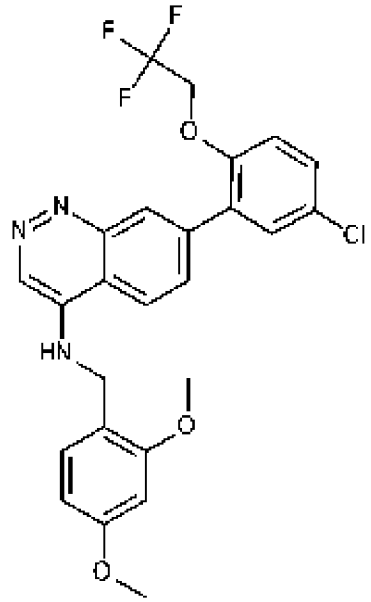
8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=476,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 298: 2-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



Суспензию 1,1,1-трифтор-2-йодэтана (607,2 мг, 2,89 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (500,0 мг, 2,41 ммоль) и карбоната калия (666,23 мг, 4,82 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Затем рацемическую смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 2-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (450 мг, 1,555 ммоль, выход 64,5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,88 (к, J=8,77 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,89 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,86, 2,59 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,58 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,29 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

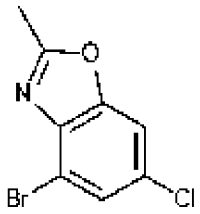
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 299: 7-[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (180,0 мг, 0,620 ммоль), [4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бороновой кислоты (314,36 мг, 0,750 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,62 мл, 1,24 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-

бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (40,65 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение трех часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 60% с получением 7-[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (118 мг, 0,234 ммоль, выход 37,66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,79 Гц, 2H), 4,86 (к, J=8,80 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,39, 2,39 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,86, 2,66 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,80, 1,86 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,93 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,81 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=504,2 $[M+H]^+$.

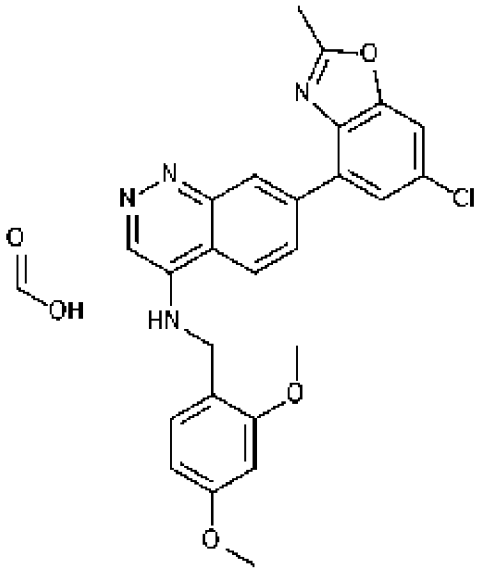
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 300: 4- бром- 6- хлор- 2- метил- 1,3-бензоксазол



Смесь гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (39,48 мг, 0,2 ммоль), 2-амино-3-бром-5-хлорфенола (450,0 мг, 2,02 ммоль) и 1,1,1-триэтоксиэтана (3,5 мл, 2,02 ммоль) перемешивали при 135°C в течение 90 мин, затем ее концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 10 г+10 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 20% с получением 4-бром-6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазола (314 мг, 1,274 ммоль, выход 63%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,65 (с, 3H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z=245,9 и 247,9 $[M+H]^+$.

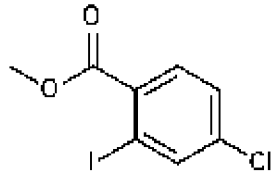
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 301: соль 7- (6- хлор- 2- метил- 1,3-бензоксазол- 4-ил)- N- [(2,4-

диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амина и муравьиной кислоты



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (461,48 мг, 1,1 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,73 мл, 1,46 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (17,53 мл) дегазировали в течение 10 мин Ar. Затем добавляли 4-бром-6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол (200,0 мг, 0,730 ммоль) и [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (47,74 мг, 0,070 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 60% с получением соли 7-(6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина и муравьиной кислоты (136 мг, 0,268 ммоль, выход 36,74%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,76 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,09 (т, J=6,05 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H от HCOOH), 8,27 (дд, J=8,91, 1,87 Гц, 1H), 8,48 (д, J=9,02 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,90 (д, J=1,76 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=461,2 $[M+H]^+$.

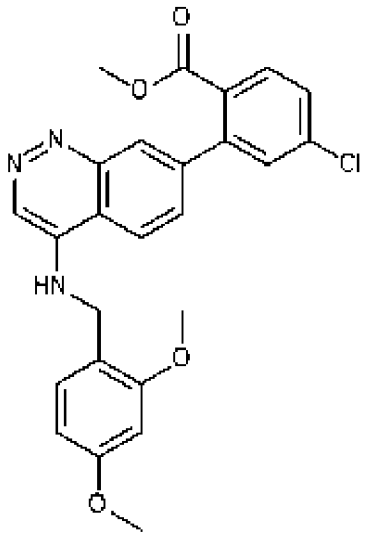
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 302: метил-4-хлор-2-йодбензоат



Сложный метиловый эфир 2-амино-4-хлорбензойной кислоты (5,0 г, 26,94 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (38 мл) и H_2O (69 мл). Добавляли раствор 12 М хлористоводородной кислоты (22,45 мл, 269,38 ммоль) и смесь охлаждали в ледяной бане. По каплям добавляли раствор нитрита натрия (3,72 г, 53,88 ммоль) в H_2O (3 мл) и

полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем медленно добавляли раствор йодида калия (13,42 г, 80,81 ммоль) в H_2O (3 мл) и рацемическую смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор $Na_2S_2O_3$ и смесь перемешивали в течение 10 минут, затем экстрагировали 3 раза DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением метил-4-хлор-2-йодбензоата (7,76 г, 26,17 ммоль, выход 97,16%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 7,61 (дд, J=8,38, 2,10 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,37 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,07 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,22 мин, МС (ИЭР) m/z=296,98 $[M-H]^+$.

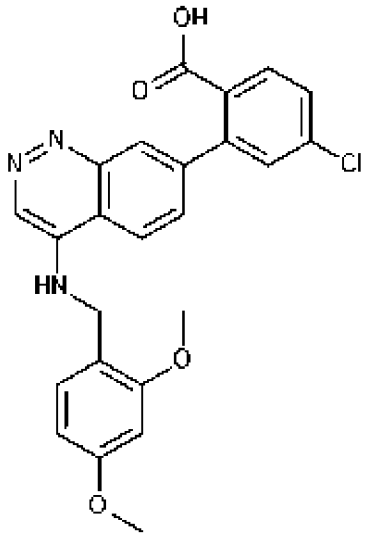
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 303: метил-4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензоат



Смесь метил-4-хлор-2-йодбензоата (500,0 мг, 1,69 ммоль), водного 2 н раствора карбоната натрия (1,69 мл, 3,37 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (994,67 мг, 2,36 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (17 мл) в пробирке для микроволновой обработки помещали в атмосфере азота, затем дезоксигенировали с помощью потока азота в течение 10 мин. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (110,25 мг, 0,170 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 70°C в течение 8 часов, затем фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением частично очищенного продукта. Материал дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 60 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 5% до 95%. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали с получением метил-4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензоата (630 мг, 1,358 ммоль, выход 80,53%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,61 (с, 3H), 3,75

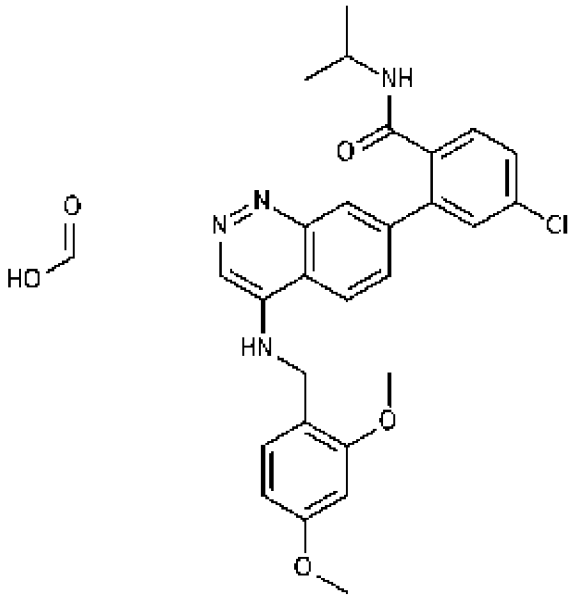
(с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,53 (с, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,91 (дд, J=7,90, 0,86 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,79 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,76 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,79 мин, МС (ИЭР) m/z=464,22 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 304: 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензойная кислота



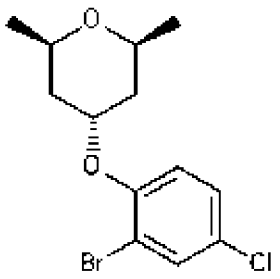
К раствору метил-4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензоата (630 мг, 1,36 ммоль) в THF (15 мл) и воде (5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (68,38 мг, 1,63 ммоль) и рацемическую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и частично выпаривали при пониженном давлении с удалением THF. Остаток нейтрализовали 1 н раствором HCl и полученный осадок фильтровали на воронке Хирша с получением 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензойной кислоты (520 мг, 1,16 ммоль, выход 85,11%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,53 (д, J=4,82 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,32 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,56-7,70 (м, 3H), 7,88 (д, J=8,55 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11 (ушир. с, 1H), 8,36 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=450,22 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 305: соль 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-N-пропан-2-илбензамида и муравьиной кислоты



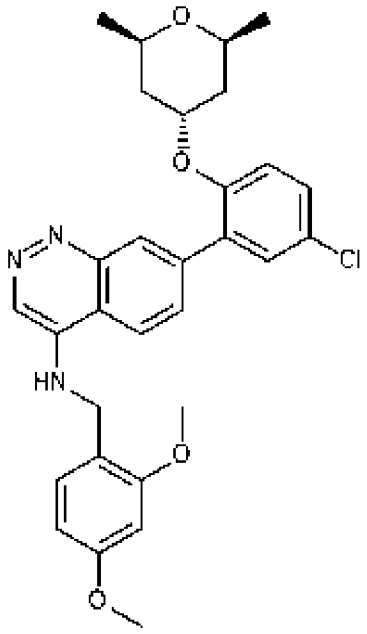
Раствор 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензойной кислоты (150 мг, 0,330 ммоль), [диметиламино(3-триазоло[4,5-b]пиридинилокси)метилиден]-диметиламмония гексафторфосфата (190,16 мг, 0,500 ммоль), 2-пропанамина (31,24 мкл, 0,370 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (174,22 мкл, 1 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением частично чистого продукта. Этот материал дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 12 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 45%. Соответствующие фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соли 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]-N-пропан-2-илбензамида и муравьиной кислоты (90 мг, 0,183 ммоль, выход 54,98%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93 (д, J=6,60 Гц, 6H), 3,74 (с, 3H), 3,79-3,86 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,51 (с, 2H), 6,47 (дд, J=8,38, 2,40 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,15 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,17, 2,12 Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 8,02 (ушир, с, 1H), 8,11 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,14 (с, 0,9 H от HCOOH) 8,21 (д, J=7,96 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,77 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,72 мин, МС (ИЭР) m/z=491,25 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 306: (2R,4s,6S)- 4- (2- бром- 4- хлорфенокси)- 2,6- диметилоксан



Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,58 мл, 3,71 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-хлорфенола (700,0 мг, 3,37 ммоль), трифенилфосфина (973,55 мг, 3,71 ммоль) и (2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ола (439,27 мг, 3,37 ммоль) в THF (7 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г+25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 20% с получением (2R,4s,6S)-4-(2-бром-4-хлорфенокси)-2,6-диметилоксана (798 мг, 2,497 ммоль, выход 74,0%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,08 (д, J=6,38 Гц, 6H), 1,37-1,44 (м, 2H), 1,79 (дд, J=14,64, 2,53 Гц, 2H), 3,83-3,93 (м, 2H), 4,90-4,96 (м, 1H), 7,19 (д, J=9,24 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,64 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,42 мин, МС (ИЭР) m/z=319,1 и 321,0 $[M+H]^+$.

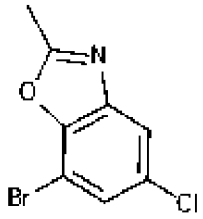
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 307: 7-(5-хлор-2-{[(2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (494,3 мг, 1,17 ммоль) и (2R,4s,6S)-4-(2-бром-4-хлорфенокси)-2,6-диметилоксана (250,0 мг, 0,780 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (24,8 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,78 мл, 1,56 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (51,14 мг, 0,080

ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 85°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 7-(5-хлор-2-{[(2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (211 мг, 0,395 ммоль, выход 50,51%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96 (д, J=6,16 Гц, 6H), 1,29-1,41 (м, 2H), 1,78 (д, J=12,32 Гц, 2H), 3,47-3,57 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,28 Гц, 2H), 4,81-4,86 (м, 1H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,24 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,91, 2,75 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,86 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,80, 1,98 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=534,3 $[M+H]^+$.

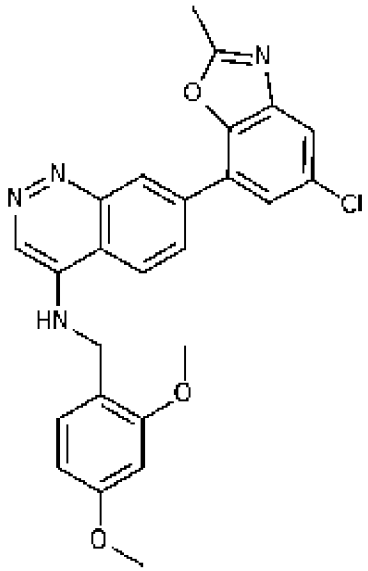
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 308: 7- бром- 5- хлор- 2- метил- 1,3-бензоксазол



Смесь гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (34,2 мг, 0,180 ммоль), 2-амино-6-бром-4-хлорфенола (400,0 мг, 1,8 ммоль) и 1,1,1-триэтоксиэтана (3,0 мл, 1,8 ммоль) перемешивали при 135°C в течение 90 минут, затем ее концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 10 г+10 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 20% с получением 7-бром-5-хлор-2-метил-1,3-бензоксазола (311 мг, 1,262 ммоль, выход 70,17%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (с, 3H), 7,71 (д, J=1,98 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,98 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=246,0 и 247,9 $[M+H]^+$.

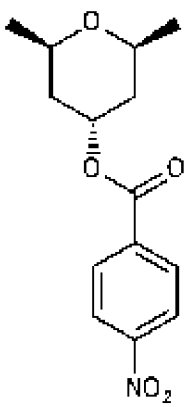
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 309: 7- (5- хлор- 2- метил- 1,3-бензоксазол- 7-ил)- N- [(2,4-

диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



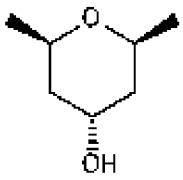
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (487,12 мг, 1,16 ммоль) и 7-бром-5-хлор-2-метил-1,3-бензоксазола (190,0 мг, 0,770 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (19,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,77 мл, 1,54 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,39 мг, 0,080 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 85°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением с получением 7-(5-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (27 мг, 0,059 ммоль, выход 7,6%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,28 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,98 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,10-8,28 (м, 2H), 8,52 (д, J=9,02 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,76 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=463,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 310: (2R,4s,6S)- 2,6- диметилоксан- 4- ила 4- нитробензоат



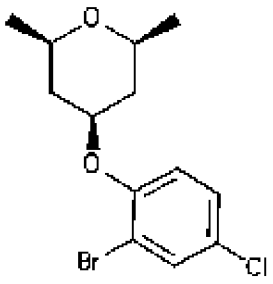
Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,63 мл, 3,98 ммоль) добавляли по каплям к раствору (2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ола (450,0 мг, 3,46 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (577,69 мг, 3,46 ммоль) и трифенилфосфина (1042,67 мг, 3,98 ммоль) в THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем ее концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г+25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением (2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил 4-нитробензоата (909 мг, 3,255 ммоль, выход 94,15%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,12 (д, J=6,16 Гц, 6H), 1,50 (ддд, J=14,31, 11,66, 2,86 Гц, 2H), 1,85 (дд, J=14,42, 2,31 Гц, 2H), 3,83-3,94 (м, 2H), 5,36 (квин., J=2,81 Гц, 1H), 8,24-8,29 (м, 2H), 8,32-8,38 (м, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,13 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 311: (2R,4s,6S)- 2,6- диметилоксан- 4- ол



Раствор гидроксида лития (389,75 мг, 16,27 ммоль) в воде (14 мл) добавляли к перемешанному раствору (2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил 4-нитробензоата (909,0 мг, 3,25 ммоль) в THF (47 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем частично концентрировали. Добавляли воду, а затем EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (2R,4s,6S)-2,6-диметилоксан-4-ола (261 мг, 2,005 ммоль, выход 61,6%) в виде желтоватого масла.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (д, J=6,16 Гц, 6H), 1,19-1,26 (м, 2H), 1,52 (дд, J=13,86, 3,08 Гц, 2H), 3,74-3,83 (м, 2H), 3,96-4,00 (м, 1H), 4,51 (д, J=2,86 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,41 мин, МС (ИЭР) m/z=131 $[M+H]^+$.

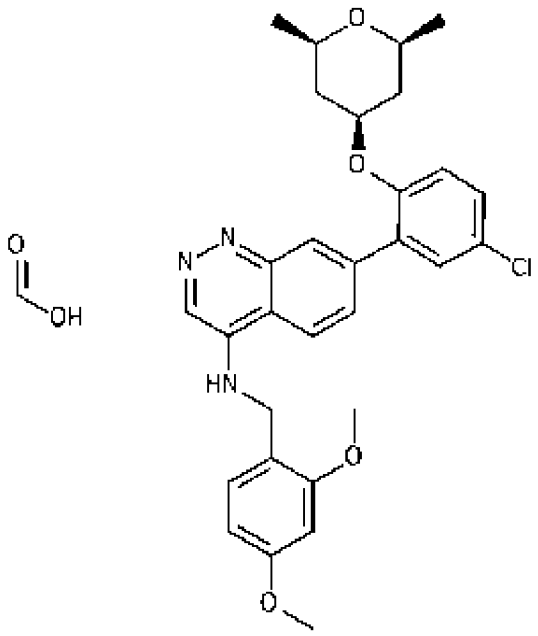
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 312: (2R,4r,6S)- 4- (2- бром- 4- хлорфенокси)- 2,6- диметилоксан



Сложный этиловый эфир (NE)-N-этоксикарбонилиминокарбаминовой кислоты (0,35 мл, 2,21 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-хлорфенола (415,94 мг, 2,01 ммоль), трифенилфосфина (578,48 мг, 2,21 ммоль) и (2R,6S)-2,6-диметилоксан-4-ола (261,01 мг, 2,01 ммоль) в THF (4,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа, затем ее концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 20% с получением (2R,4r,6S)- 4- (2- бром- 4- хлорфенокси)- 2,6- диметилоксана (380 мг, 1,189 ммоль, выход 59,3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,11-1,20 (м, 8H), 2,03-2,10 (м, 2H), 3,48-3,57 (м, 2H), 4,54-4,64 (м, 1H), 7,27 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,41 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

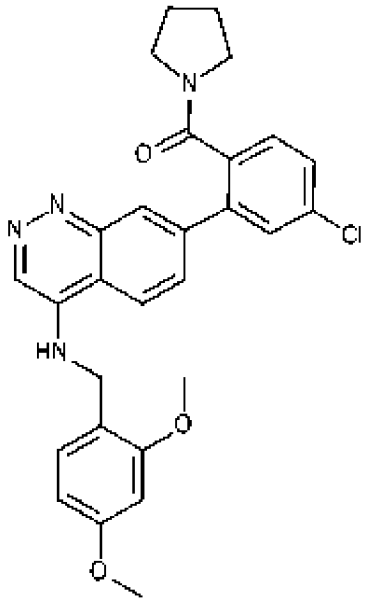
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 313: соль 7-(5-хлор-2-{[(2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина и муравьиной кислоты



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (494,3 мг, 1,17 ммоль) и (2R,4r,6S)- 4- (2- бром- 4- хлорфенокси)- 2,6- диметилоксана (250,0 мг, 0,780 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (37,7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,78 мл, 1,56 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (51,14 мг, 0,080 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 85°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г+30 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением соли 7-(5-хлор-2-{[(2R,4r,6S)-2,6-диметилоксан-4-ил]окси}фенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина и муравьиной кислоты (140 мг, 0,241 ммоль, выход 30,86%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,12 (м, 8H), 2,03-2,08 (м, 2H), 3,52 (дд, J=9,79, 6,49 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,28 Гц, 2H), 4,59-4,67 (м, 1H), 6,48 (дд, J=8,47, 2,31 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,17

(д, J=8,36 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,02, 2,64 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 8,02 (ушир, с, 1H), 8,18 (1H от HCOOH), 8,20 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=534,2 $[M+H]^+$.

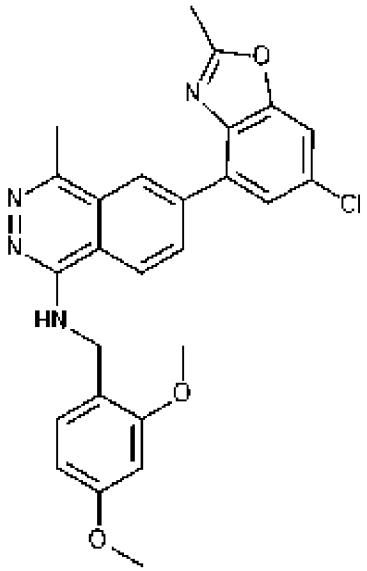
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 314: [4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-пирролидин-1-илметанон



Раствор 4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]бензойной кислоты (130 мг, 0,290 ммоль), [диметиламино(3-триазоло[4,5-b]пиридинилокси)метилиден]-диметиламмония гексафторфосфата (153,82 мг, 0,400 ммоль), пирролидина (26,53 мкл, 0,320 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (150 мкл, 0,870 ммоль) в DMF (1,15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 80% с получением [4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-пирролидин-1-илметанона (145 мг, 0,288 ммоль, выход 99,76%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,48-1,66 (м, 4H), 2,94 (т, J=6,18 Гц, 2H), 3,25 (т, J=6,82 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,48-4,56 (м, 2H), 6,49 (дд, J=8,40, 2,39 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,17, 2,10 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,78, 1,94 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,13 Гц, 1H), 8,06 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,87 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,73 мин, МС (ИЭР) m/z=503,26 $[M+H]^+$.

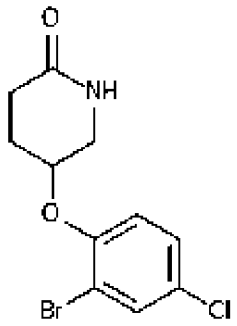
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 315: 6- (6- хлор- 2- метил- 1,3- бензоксазол- 4-ил)- N- [(2,4-

диметоксифенил)метил]- 4- метилфталазин- 1- амин



Смесь [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (245,02 мг, 0,620 ммоль) и 4-бром-6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазола (114,0 мг, 0,420 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,21 мл, 0,420 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (27,21 мг, 0,040 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 30 г) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 6-(6-хлор-2-метил-1,3-бензоксазол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (86 мг, 0,181 ммоль, выход 43,5%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,71 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,69 (д, J=5,28 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,50 Гц, 1H), 7,95-8,01 (м, 2H), 8,48-8,54 (м, 2H), 8,61 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=375,2 $[M+H]^+$.

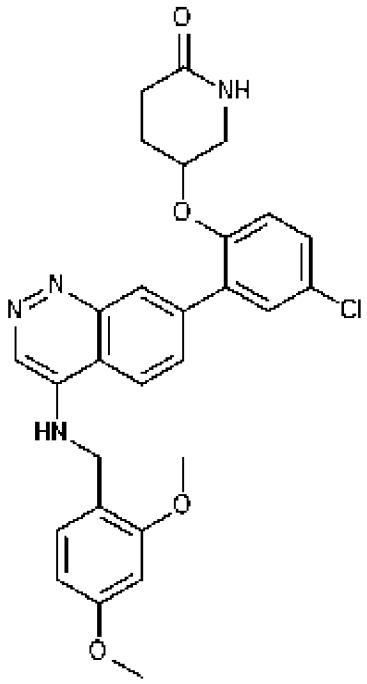
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 316: 5-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-2-он



Трифенилфосфин (417,24 мг, 1,59 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (300,0 мг, 1,45 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (0,31 мл, 1,59 ммоль)

и 5-гидроксипиперидин-2-она (199,79 мг, 1,74 ммоль) в THF (2,892 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем выпаривали в вакууме.Остаток очищали флэш-хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом DCM в циклогексане от 5% до 40% с получением 5-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-2-она (400 мг, 1,313 ммоль, выход 90,8%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,97-2,07 (м, 2H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,29-2,41 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H перекрыт сигналом воды), 3,44 (ддд, J=13,45, 3,60, 1,48 Гц, 1H), 4,90 (квин,, J=3,73 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,42 (дд, J=8,85, 2,59 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,56 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=304,0 и 306,0 $[M+H]^+$.

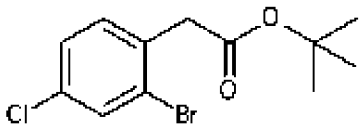
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 317: 5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]пиперидин-2-он



Смесь 5-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-2-она (150,0 мг, 0,490 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (311,23 мг, 0,740 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4,9 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (492,5 мкл, 0,980 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (32,2 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение четырех часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]пиперидин-2-она (170 мг, 0,328 ммоль, выход 66,51%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,91-2,05 (м, 2H), 2,08-2,15 (м, 2H), 3,22-3,35 (м, 1H перекрыт сигналом воды), 3,35-3,46 (м, 1H),

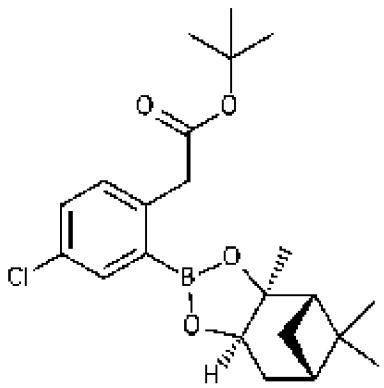
3,74 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,57 (д, J=5,34 Гц, 2H), 4,82-4,88 (м, 1H), 6,49 (дд, J=8,43, 2,39 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,26-7,37 (м, 2H), 7,48 (дд, J=8,86, 2,69 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,71 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,82, 1,79 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,88 Гц, 1H), 8,48-8,57 (м, 2H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,74 мин, МС (ИЭР) m/z=519,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 318: трет-бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетат



2-(2-Бром-4-хлорфенил)уксусную кислоту (3,0 г, 12,02 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбонат (5,51 г, 25,25 ммоль) и N, N-диметил-4-пиридинамин (440,71 мг, 3,61 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (28 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 7 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением трет-бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетата (3,5 г, 11,45 ммоль, выход 95,25%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (с, 9H), 3,71 (с, 2H), 7,42 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,14, 1,98 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,97 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,40 мин, МС (ИЭР) m/z=248,9 и 250,9 $[M-tBu+H]^+$.

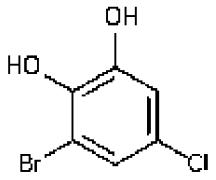
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 319: трет-бутил-2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}ацетат



трет-Бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетат (1,36 г, 4,45 ммоль), ацетат калия (2,206 г, 22,25 ммоль) и бис[(+)-пинандиолято]дибор (4,781 г, 13,35 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (22 мл) и раствор дегазировали в течение 10 мин в атмосфере аргона. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (326,52 мг, 0,450 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов.Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc.Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением трет-бутил-2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-

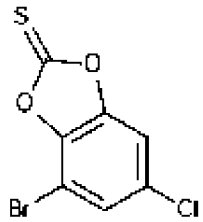
боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}ацетата в смеси с пинандиолятом, содержащей побочные продукты (3,3 г) в виде белого твердого вещества. Этот неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,70 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 320: 3-бром-5-хлорбензол-1,2-диол



К перемешанной суспензии 3-бром-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (2,5 г, 10,62 ммоль) в 0,5 М водном растворе гидроксида натрия (25,48 мл, 12,74 ммоль) при 40°С добавляли по каплям 35% раствор пероксида водорода (1,26 мл, 11,15 ммоль) в течение периода 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 12 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 М водным раствором NaOH и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли до pH 2 при помощи 2н раствора HCl и экстрагировали Et_2O. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-5-хлорбензол-1,2-диола (2,25 г, 10,07 ммоль, выход 94,84%) в виде красного/коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,79 (д, J=2,47 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,50 Гц, 1H), 9,37 (с, 1H), 10,26 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=221,05 и 223,09 $[M+H]^+$.

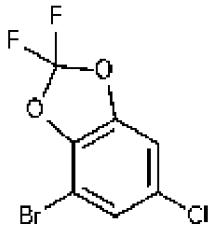
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 321: 4-бром-6-хлор-1,3-бензодиоксол-2-тион



3-Бром-5-хлорбензол-1,2-диол (1,25 г, 5,59 ммоль) и карбонотиоевый дихлорид (0,46 мл, 6,04 ммоль) объединяли в хлороформе (7,5 мл) при 0°С и обрабатывали по каплям в течение 20 мин 10% раствором гидроксида натрия в воде (895,05 мг, 22,38 ммоль) с энергичным перемешиванием. После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре хлороформ удаляли в вакууме и образованное таким образом твердое вещество отфильтровывали и сушили в сушильном шкафу с получением 4-бром-6-хлор-1,3-бензодиоксол-2-тиона (1,15 г, 4,331 ммоль, выход 77,43%) в виде коричневатого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=1,92 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,90 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,26 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

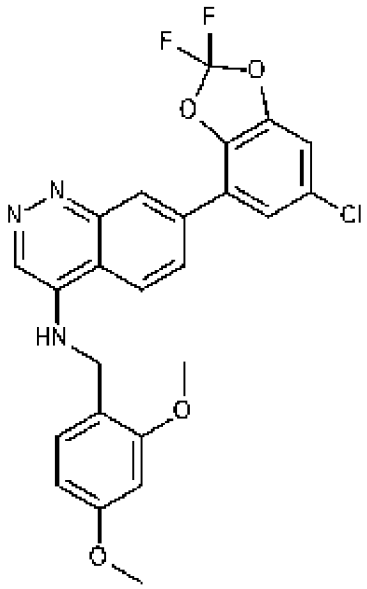
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 322: 4-бром-6-хлор-2,2-дифтор-1,3-

бензодиоксол



4-Бром-6-хлор-1,3-бензодиоксол-2-тион (1,1 г, 4,14 ммоль) растворяли в DCM (41 мл). Раствор охлаждали до -40°C и добавляли пиридина гидрофторид (4,18 мл, 41,43 ммоль). Затем частями добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (2,98 г, 13,26 ммоль) . Реакционную смесь нагревали от -40 до 0°C в течение 30 мин. Охлаждающую ванну удаляли и рацемическую смесь оставляли нагреваться до 25°C в течение 30 мин и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали $Na_2S_2O_3$ в воде и перемешивали в течение 15 мин. Смесь дополнительно разбавляли водой с растворением твердых веществ. Органическую фазу промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 4-бром-6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксола (700 мг, 2,579 ммоль, выход 62,25%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, J=1,95 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,95 Гц, 1H), ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ -48,32. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,34 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации

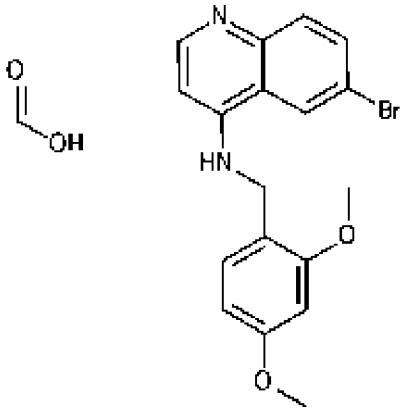
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 323: 7-(6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 4-бром-6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксола (160 мг, 0,590 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (322,84 мг, 0,770 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,59 мл, 1,18

ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,07 мл) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (38,54 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 7-(6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (202 мг, 0,416 ммоль, выход 70,53%) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,59 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,38, 2,40 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,98 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,83, 1,96 Гц, 1H), 8,14 (т, J=5,95 Гц, 1H), 8,44-8,55 (м, 3H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=486,17 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 324: соль 6- бром- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин- 4-амина и муравьиной кислоты

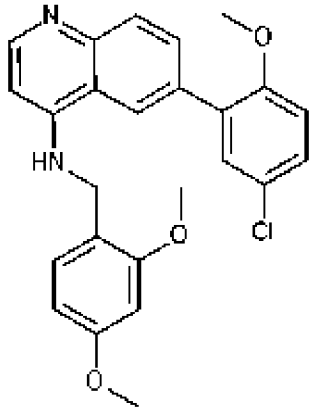


(2,4-Диметоксифенил)метанамин (2,48 мл, 16,49 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-бром-4-хлорхинолина (2,0 г, 8,25 ммоль) в EtOH (30 мл). Смесь перемешивали всю ночь при 100°C. Дополнительно добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (2,48 мл, 16,49 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C еще 48 часов, затем ее оставляли достигать комнатной температуры. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 110 г+110 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 100% с получением 6 г частично очищенного продукта, который дополнительно очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 120 г+120 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 90% с получением соли 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина и муравьиной кислоты (3,688 г, 9,881 ммоль, выход 106,7%) в виде желтоватой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,38 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,31 (д, J=5,50 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 3H), 8,15 (с, 1H от HCOOH), 8,33 (д, J=5,28 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,76 мин,

МС (ИЭР) m/z=373,1 и 375,1 $[M+H]^+$.

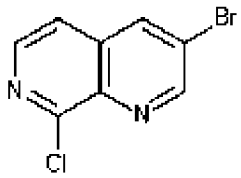
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 325: 6- (5- хлор- 2- метоксифенил)- N-[(2,4-

диметоксифенил)метил]хинолин- 4- амин



Смесь соли 6-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина и муравьиной кислоты (600,0 мг, 1,43 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (329,61 мг, 1,77 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (15,3 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1,61 мл, 3,22 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (105,09 мг, 0,160 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 60% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]хинолин-4-амина (590 мг, 1,357 ммоль, выход 94,9%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,72 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,40 (д, J=5,72 Гц, 2H), 6,27 (д, J=5,28 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=8,25, 2,31 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,48 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,71-7,77 (м, 3H), 8,31 (д, J=5,50 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=435,2 $[M+H]^+$.

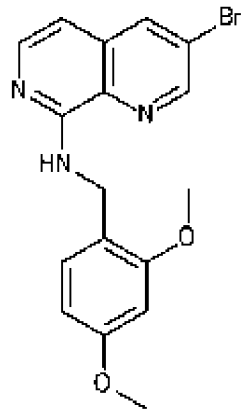
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 326: 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридин



Раствор 3-бром-1,7-нафтиридин-8-ола (390,0 мг, 1,73 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (1,29 мл, 13,86 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

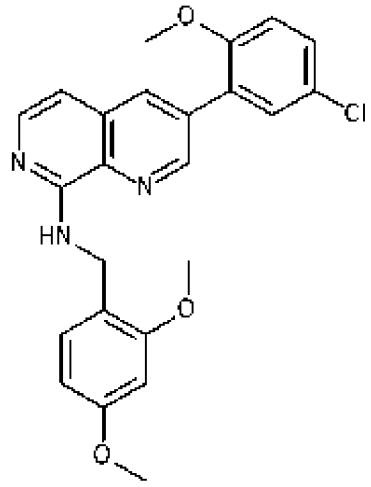
концентрировали с получением 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (400 мг, 1,643 ммоль, выход 94,79%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=242,9 и 245,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 327: 3-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,74 мл, 4,93 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (400,0 мг, 1,64 ммоль) в EtOH (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C всю ночь, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 3-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амина (590 мг, 1,577 ммоль, выход 95,97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=374,1 и 376,1 $[M+H]^+$.

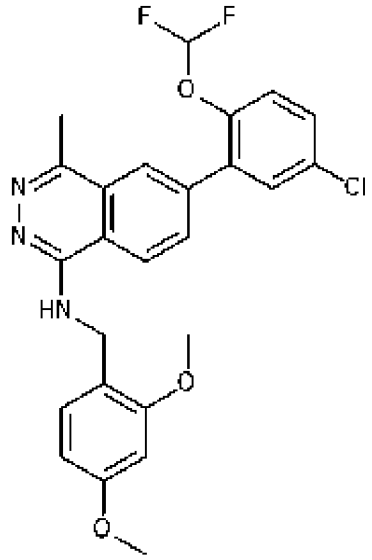
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 328: 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амин



Смесь 3-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амина (290,0 мг, 0,770 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (173,34 мг, 0,930 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,77 мл, 1,55 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-

бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,66 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 25% с получением 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1,7-нафтиридин-8-амина (160 мг, 0,367 ммоль, выход 47,37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,65 (д, J=6,09 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,34, 2,40 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,93 (д, J=5,80 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,89 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,80, 2,68 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,67 (т, J=6,09 Гц, 1H), 7,92 (д, J=5,75 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,12 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=436,2 $[M+H]^+$.

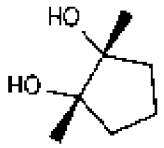
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 329: 6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-(дифторметокси)бензола (200,0 мг, 0,780 ммоль) и [1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-4-метилфталазин-6-ил]бороновой кислоты (365,81 мг, 0,930 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (8 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,78 мл, 1,55 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50,79 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение четырех часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-метилфталазин-1-амина (100 мг, 0,206 ммоль, выход 26,49%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,70 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,67 (д, J=5,61 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,24 (т, J=73,51 Гц, 1H), 7,41

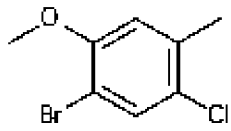
(д, J=8,80 Гц, 1 H), 7,58-7,68 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,55, 1,79 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,86 мин, МС (ИЭР) m/z=486,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 330: (1R,2S)-1,2-диметилциклопентан-1,2-диол



Хлорид титана (IV) (805,22 мкл, 4,56 ммоль) добавляли по каплям к суспензии цинка (596,82 мг, 9,13 ммоль) в THF (13,5 мл) в атмосфере аргона и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли гептан-2,6-дион (900,0 мг, 7,02 ммоль) в THF (4,5 мл) и полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Смесь гасили водой, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc, и органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, 2 x SNAP 25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 50% с получением (1R,2S)-1,2-диметилциклопентан-1,2-диола (229 мг, 1,759 ммоль, выход 25,05%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (с, 6H), 1,32-1,65 (м, 4H), 1,72-1,79 (м, 2H), 3,97 (с, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 331: 1- бром- 5- хлор- 2- метокси- 4-метилбензол

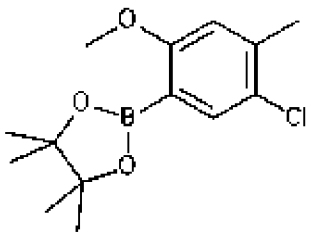


1-Бромпирролидин-2,5-дион (2,95 г, 16,6 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 4-хлор-3-метиланизола в THF (17,9 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь разбавляли DCM, затем добавляли водный раствор тиосульфата натрия и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Органическую фазу фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20%. Фракции, содержащие продукт, собирали с получением 1,769 г бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР анализ выделенного материала соответствовал ~60:20:20 смеси 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилбензола, региоизомерного продукта 2-бром-4-хлор-1-метокси-3-метилбензола и не прореагировавшего 4-хлор-3-метиланизола. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сообщается только о сигналах 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилбензола δ 2,31 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,15 (с, 1H), 7,62 (с,

1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,1,31 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 332: 2- (5- хлор- 2- метокси- 4- метилфенил)- 4,4,5,5-

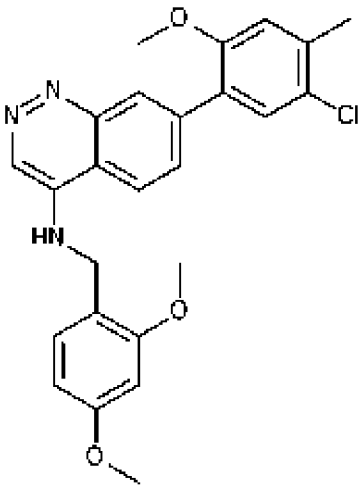
тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан



[1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (548,32 мг, 0,750 ммоль), 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилбензол (1,76 г, ~60% чистоты), ацетат калия (3,7 г, 37,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,85 г, 11,21 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (32,7 мл) и смесь дегазировали Ar в течение 10 минут. Смесь затем перемешивали при 105°C в течение 24 часов, затем фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40%. Фракции, содержащие продукт, собирали с получением 1,034 г беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР анализ выделенного материала соответствует ~2:5 смеси 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2,3-диметилбутан-2,3-диола. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сообщается только о сигналах 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана δ 1,27 (м, 12H), 2,34 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 6,99 (с, 1H), 7,44 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z=238,2 $[M+H]^+$.

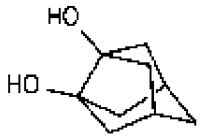
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 333: 7- (5- хлор- 2- метокси- 4- метилфенил)- N- [(2,4-

диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



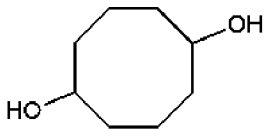
Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (1,0 г, 2,14 ммоль) и 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (820,32 мг) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (1068,86 мкл, 2,14 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (139,76 мг, 0,210 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали всю ночь при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 110 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 100% с получением 7-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (337 мг, 0,749 ммоль, выход 35,04%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,42 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,94 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,13-7,18 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=450,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 334: трицикло[3.3.1.$0^{3,7}$]нонан- 3,7- диол



Хлорид титана (IV) (92,4 мкл, 0,840 ммоль) добавляли по каплям к суспензии цинка (111,69 мг, 1,71 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере аргона и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дион (200,0 мг, 1,31 ммоль) в THF (1 мл) и полученную смесь перемешивали всю ночь при 50°C. Смесь гасили водой, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc, органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, 2 x SNAP 10 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 5% до 30% с получением трех партий трицикло[3.3.1.$0^{3,7}$]нонан- 3,7- диола (32 мг, 0,208 ммоль, выход 15,79%, 19 мг, 0,123 ммоль, выход 9,376% и 23 мг, 0,149 ммоль, выход 11,35%) в виде белых твердых веществ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,36 (с, 2H), 1,65-1,72 (м, 4H), 1,72-1,79 (м, 4H), 2,12 (ушир. с, 2H), 4,32 (с, 2H).

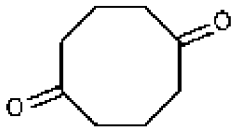
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 335: циклооктан-1,5-диол



1,0 M раствор комплекса борана-THF (1:1) в THF (10 мл, 10 ммоль) охлаждали до

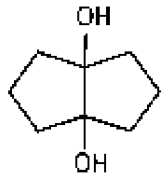
0°C в высушенной колбе, оснащенной конденсатором и капельной воронкой. К этому охлажденному раствору медленно добавляли раствор (1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диена (1,13 мл, 9,24 ммоль) в THF (2 мл). После завершения добавления прозрачный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К этой смеси медленно добавляли 3 М водный раствор гидроксида натрия (3 мл, 9 ммоль), а затем 35% раствор пероксида водорода (2 мл, 9,24 ммоль), который добавляли по каплям со скоростью, вызывающей мягкий возврат флегмы раствора. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 30 минут и насыщали твердым карбонатом калия. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобную фритту (фазовый разделитель) и выпаривали с получением циклооктан-1,5-диола (1,33 г, 9,22 ммоль, выход 99,77%) в виде мутного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,26-1,98 (м, 12H), 3,60-3,72 (м, 1H), 3,76-3,87 (м, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 336: циклооктан-1,5-дион



Циклооктан-1,5-диол (1,33 г, 9,22 ммоль) растворяли в DCM (60 мл) в колбе, оснащенной конденсатором. К этому раствору небольшими порциями с перемешиванием осторожно добавляли пиридина триоксохрома гидрохлорид (13,0 г, 60,31 ммоль). Раствор становился черным и его нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 24 часов. Черную смесь охлаждали и фильтровали через воронку Гуча, заполненную силикагелем/флоризилом (1:1), промывали циклогексаном, а затем циклогексаном/EtOAc (1:1). Фильтрат выпаривали с получением циклооктан-1,5-диона (496 мг, 3,538 ммоль, выход 38,37%) в виде полутвердой опалесцентной массы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2,13-2,21 (м, 4H), 2,49-2,58 (м, 8H).

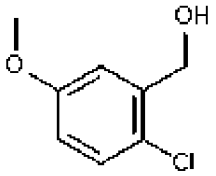
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 337: 1,2,3,4,5,6-гексагидропенталин-3a,6a-диол



Хлорид титана (IV) (61,35 мкл, 0,350 ммоль) добавляли по каплям к суспензии цинка (45,47 мг, 0,700 ммоль) в THF (1 мл) в атмосфере аргона и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем добавляли раствор циклооктан-1,5-диона (75 мг, 0,540 ммоль) в THF (350 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь гасили водой, а затем фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc, и органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали

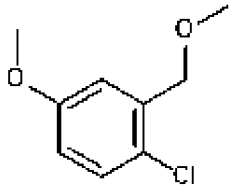
колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 60% с получением неочищенного 1,2,3,4,5,6-гексагидропенталин-3a,6a-диола (76 мг, 0,540 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,36-1,96 (м, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 338: (2-хлор-5-метоксифенил)метанол



Борогидрид натрия (620,93 мг, 16,41 ммоль) добавляли частями к раствору 2-хлор-5-метоксибензальдегида (2,0 г, 11,72 ммоль) в EtOH (58 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Добавляли 1 н раствор хлористоводородной кислоты и полученную водную смесь экстрагировали 3 раза DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением (2-хлор-5-метоксифенил)метанола (1,32 г, 7,647 ммоль, выход 65,23%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,76 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,52 Гц, 2H), 5,38 (т, J=5,64 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,71, 3,15 Гц, 1H), 7,10 (д, J=3,12 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,66 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

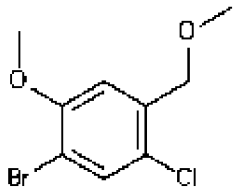
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 339: 1-хлор-4-метокси-2-(метоксиметил)бензол



Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 361,51 мг, 9,04 ммоль) добавляли частями к раствору (2-хлор-5-метоксифенил)метанола (1,3 г, 7,53 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем добавляли йодметан (1,41 мл, 22,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 25% с получением 1-хлор-4-метокси-2-(метоксиметил)бензола (1,29 г, 6,912 ммоль, выход 91,77%) в виде бледно-желтого масла.

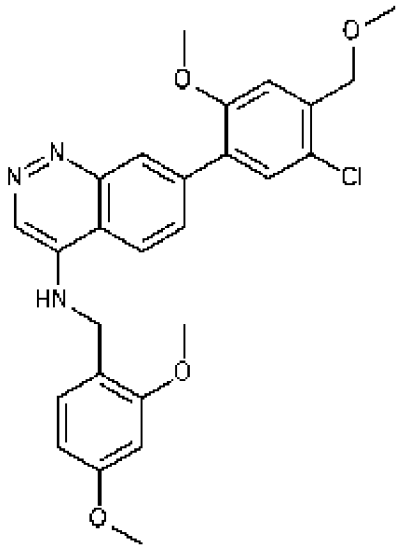
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,37 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,45 (с, 2H), 6,90 (дд, J=8,76, 3,14 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,13 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,77 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,07 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 340: 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)бензол



Молекулярный бром (150,99 мкл, 2,95 ммоль) добавляли по каплям к перемешанной суспензии 1-хлор-4-метокси-2-(метоксиметил)бензола (500,0 мг, 2,68 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM добавляли и смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель). Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 25% с получением 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)бензола (450 мг, 1,695 ммоль, выход 63,26%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,38 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,45 (д, J=0,61 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,69 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z=272,9 и 274,9 $[M+H]^+$.

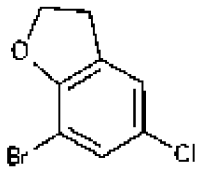
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 341: 7-[5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)бензола (175,0 мг, 0,660 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (360,96 мг, 0,860 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,66 мл, 1,32 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-

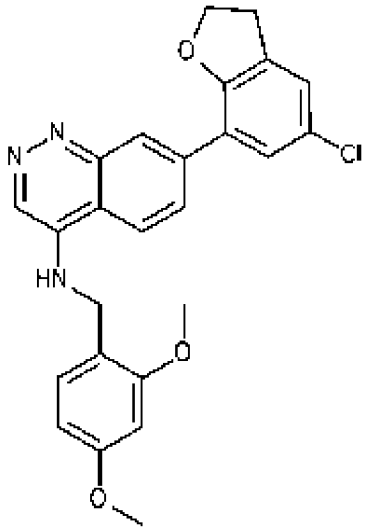
бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (43,09 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-[5-хлор-2-метокси-4-(метоксиметил)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (215 мг, 0,448 ммоль, выход 67,97%) в виде оранжевого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,44 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,79 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 6,48 (дд, J=8,43, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,77, 1,84 Гц, 1H), 8,03 (т, J=6,02 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,87 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=480,28 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 342: 7-бром-5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран



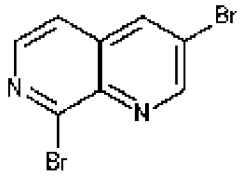
Молекулярный бром (215,44 мкл, 4,2 ммоль) добавляли по каплям к перемешанной суспензии 5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофурана (500,0 мг, 3,23 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. DCM добавляли и смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель). Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 35% с получением 7-бром-5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофурана (225 мг, 0,964 ммоль, выход 29,79%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,22-3,36 (м, 2H), 4,65 (т, J=8,81 Гц, 2H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 343: 7-(5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 7-бром-5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофурана (140,0 мг, 0,600 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (328,39 мг, 0,780 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,6 мл, 1,2 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (39,2 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-(5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (145 мг, 0,324 ммоль, выход 53,99%) в виде оранжевого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,27-3,33 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,83 Гц, 2H), 4,70 (т, J=8,78 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,37, 2,41 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,58 (д, J=2,23 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,89, 1,89 Гц, 1H), 8,03 (т, J=6,00 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,91 Гц, 1H), 8,47 (с, 2H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=448,24 $[M+H]^+$.

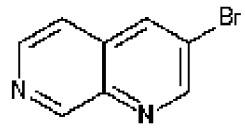
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 344: 3,8-дибром-1,7-нафтиридин



Оксибромид фосфора (V) (1,27 г, 4,44 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (500,0 мг, 2,22 ммоль) в DCE (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C всю ночь, затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3,8-дибром-1,7-

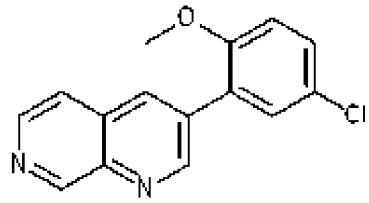
нафтиридина (250 мг, 0,868 ммоль, выход 39,08%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (д, J=5,50 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,47 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,28 Гц, 1H), 9,22 (д, J=2,28 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=289,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 345: 3-бром-1,7-нафтиридин



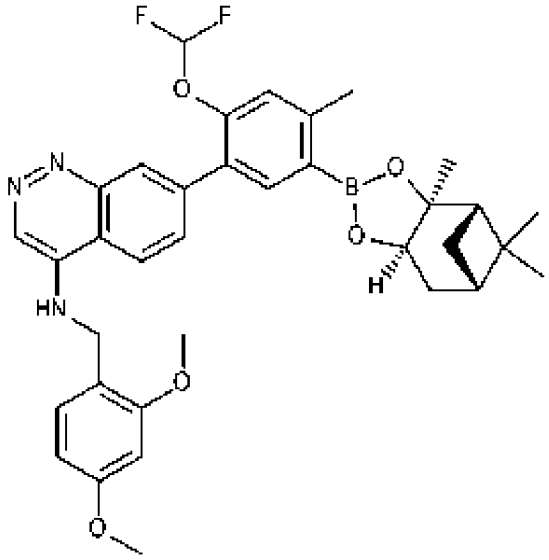
Тетракистрифенилфосфин палладия (80,26 мг, 0,070 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии 3,8-дибром-1,7-нафтиридина (250,0 мг, 0,870 ммоль) и формиата аммония (109,5 мг, 1,74 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь, затем ее выливали в воду и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 10 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 60% с получением неочищенного 3-бром-1,7-нафтиридина (95 мг, 0,454 ммоль, выход 52,34%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=211,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 346: 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,7-нафтиридин



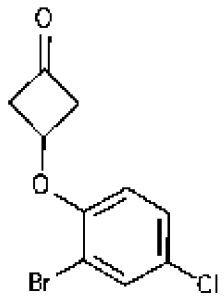
Смесь 3-бром-1,7-нафтиридина (95,0 мг, 0,450 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (101,65 мг, 0,550 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,45 мл, 0,910 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (29,71 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение четырех часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,7-нафтиридина (20 мг, 0,074 ммоль, выход 16,26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85 (с, 3H), 7,27 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,62 (д, J=2,67 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=5,60, 1,04 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=2,19, 0,86 Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,55 Гц, 1H), 9,19 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,43 (д, J=1,00 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=271,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 347: 7- [2- (дифторметокси)- 4- метил- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амин



Смесь 7-[5-хлор-2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (490,0 мг, 1,01 ммоль), бис[(+)-пинандиолатио]дибора (361,1 мг, 1,01 ммоль) и ацетата калия (296,9 мг, 3,03 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали в атмосфере Ar в течение 10 мин, затем добавляли дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфин (38,46 мг, 0,080 ммоль) и палладия (II) диацетат (11,32 мг, 0,050 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного 7- [2- (дифторметокси)- 4- метил- 5- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил]циннолин- 4- амина (850 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,13 мин, МС (ИЭР) m/z=630,5 $[M+H]^+$.

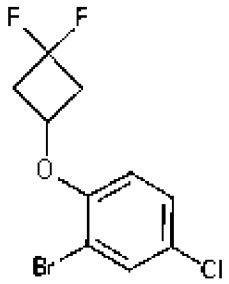
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 348: 3- (2- бром- 4- хлорфенокси)циклобутан- 1-он



Гидрид натрия (550,0 мг, 13,75 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору 2-бром-4-хлорфенола (2,59 г, 12,5 ммоль) в DMF (22 мл). Смесь перемешивали при 0°C в

течение 30 минут, затем добавляли 3-бромциклобутанон (2,23 г, 15 ммоль) в DMF (3 мл). Смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли воду и EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 3-(2-бром-4-хлорфенокси)циклобутан-1-она (345 мг, 1,252 ммоль, выход 10,02%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,17-3,25 (м, 2H), 3,57-3,65 (м, 2H), 5,11 (тт, J=6,74, 4,15 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,91, 2,53 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,64 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=207 $[M+H]^+$.

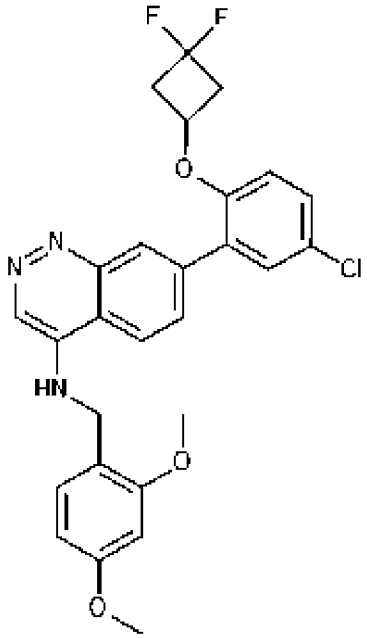
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 349: 2- бром- 4- хлор- 1- (3,3-дифторциклобутокси)бензол



DAST (301,09 мкл, 2,28 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору 3-(2-бром-4-хлорфенокси)циклобутан-1-она (345,0 мг, 1,14 ммоль) в DCM (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем снова охлаждали до 0°C и добавляли дополнительное количество DAST (301,09 мкл, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, а затем DCM. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 15% с получением 2-бром-4-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)оксибензола (130 мг, 0,437 ммоль, выход 38,35%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67-2,79 (м, 2H), 3,16-3,27 (м, 2H), 4,81-4,92 (м, 1H), 7,05 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,34 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

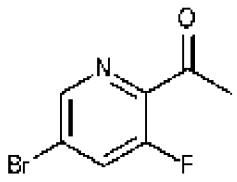
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 350: 7- [5- хлор- 2- (3,3-дифторциклобутокси)фенил]- N-

[(2,4- диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (325,49 мг, 0,770 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)оксибензола (153,24 мг, 0,520 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (14,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,52 мл, 1,03 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,67 мг, 0,050 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 25 г+25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 80% с получением 7-[5-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)оксифенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (152 мг, 0,297 ммоль, выход 57,64%) в виде коричневатой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,60-2,74 (м, 2H), 3,15-3,27 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,72 Гц, 2H), 4,80-4,91 (м, 1H), 6,48 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,80, 1,98 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=512,2 $[M+H]^+$.

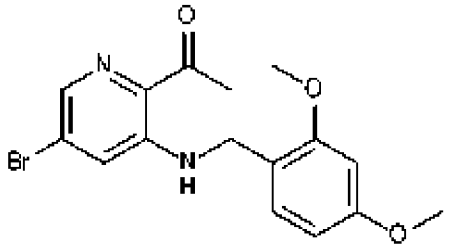
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 351: 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)этанон



Раствор метилмагния хлорида (22% вес/вес в THF, 13,27 мл, 39,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-карбонитрила (4,0 г, 19,9 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере аргона при -10°C и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем

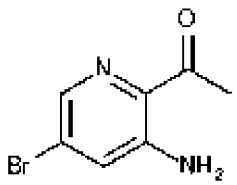
медленно добавляли 3 н водный раствор HCl (49,75 мл, 149,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили 0,5 М водным раствором $NaHCO_3$ и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Два слоя разделяли и органическую фазу промывали водой, затем солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)этанона (3,2 г, 14,68 ммоль, выход 73,75%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,59 (д, J=0,77 Гц, 3H), 8,37 (дд, J=10,58, 1,79 Гц, 1H), 8,72 (дд, J=1,81, 1,10 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,84 мин, МС (ИЭР) m/z=217,9 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 352: 1-[5-бром-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-2-ил]этанон



В сосуде для микроволновой обработки 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)этанон (4,5 г, 20,64 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (3,1 мл, 20,64 ммоль) растворяли в DMF (9,5 мл) и рацемическую смесь перемешивали под микроволновым облучением при 120°C в течение 15 минут.Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток растирали с MeOH. Желтое твердое вещество отфильтровывали с получением 1-[5-бром-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-2-ил]этанона (3,97 г, 10,87 ммоль, выход 52,66%) в виде ярко-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,35 (д, J=5,90 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,30, 2,42 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,92 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,93 Гц, 1H), 8,87 (т, J=5,91 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z=365,1 $[M+H]^+$.

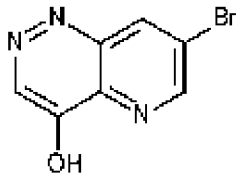
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 353: 1-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)этанон



Трифторуксусную кислоту (2,5 мл, 32,61 ммоль) добавляли к раствору 1-[5-бром-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-2-ил]этанона (3,97 г, 10,87 ммоль) в DCM (38 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с

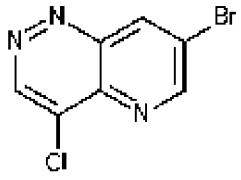
диэтиловым эфиром, белое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)этанона (2,33 г, 10,83 ммоль, выход 99,67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,53 (с, 3H), 7,28 (с, 2H), 7,48 (д, J=2,07 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,06 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,89 мин, МС (ИЭР) m/z=215,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 354: 7-бромпиридо[3,2-c]пиридазин-4-ол



Ледяной раствор нитрита натрия (755,07 мг, 10,94 ммоль) в воде (14 мл) добавляли по каплям к раствору 1-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)этанона (2,33 г, 10,83 ммоль) в этаноле (50 мл) и 37% вес/вес водном растворе HCl (28,0 мл, 336 ммоль) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -10°C, затем по каплям добавляли раствор NaOH (4,32 г) в воде (65 мл)/EtOH (125 мл) до достижения pH=8. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 4 часов, затем pH повышали до 14 добавлением раствора NaOH в EtOH/воде и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл), промывали Et_2O и подкисляли 1 M водным раствором HCl до достижения pH=5. Затем полученную смесь дважды промывали EtOAc и органический осадок отфильтровывали с получением 7-бромпиридо[3,2-c]пиридазин-4-ола (812 мг, 3,592 ммоль, выход 33,16%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 (с, 1H), 8,23 (д, J=2,08 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,09 Гц, 1H), 13,54 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,44 мин, МС (ИЭР) m/z=225,9 и 228,0 $[M+H]^+$.

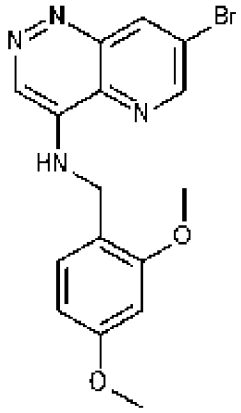
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 355: 7-бром-4-хлорпиридо[3,2-c]пиридазин



Раствор 7-бромпиридо[3,2-c]пиридазин-4-ола (800,0 мг, 3,54 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (4,0 мл, 3,54 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 7-бром-4-хлорпиридо[3,2-c]пиридазина (110 мг, 0,450 ммоль, выход 12,71%) в виде темно-синего твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,35 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,45 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,89 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,76 мин, МС (ИЭР) m/z=243,9 и 245,9 $[M+H]^+$.

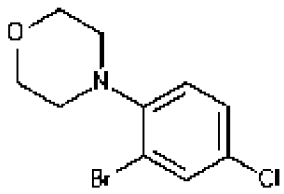
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 356: 7-бром-N-[(2,4-

диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амин



(2,4-Диметоксифенил)метанамин (0,14 мл, 0,900 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлорпиридо[3,2-c]пиридазина (110,0 мг, 0,450 ммоль) в этаноле (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток растирали с EtOAc, нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина в ~3:1 смеси с 7-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амином (126 мг, 0,336 ммоль, выход 74,63%) в виде-темно-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сообщается только о сигналах 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина δ 3,73 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,55 (д, J=6,43 Гц, 2H), 6,46 (дд, J=8,38, 2,40 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,37 Гц, 1H), 8,22 (т, J=6,47 Гц, 1H), 8,74-8,79 (м, 2H), 9,02 (д, J=2,19 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,64 мин, МС (ИЭР) m/z=375,1 и 377,1 $[M+H]^+$.

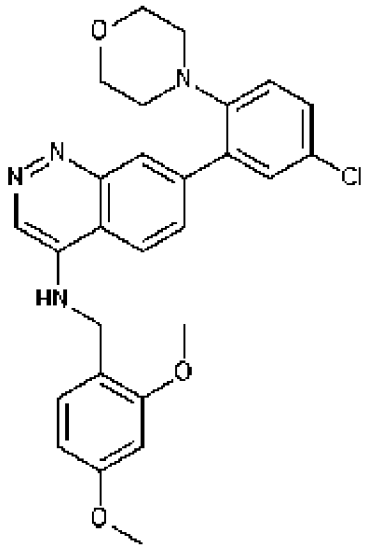
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 357: 4-(2-бром-4-хлорфенил)морфолин



Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 387,47 мг, 9,69 ммоль) добавляли частями к раствору 2-бром-4-хлоранилина (500,0 мг, 2,42 ммоль) в ДМСО (24 мл) при 0°C. Затем добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (0,31 мл, 2,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем добавляли воду и EtOAc и две фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 20% с получением 4-(2-бром-4-

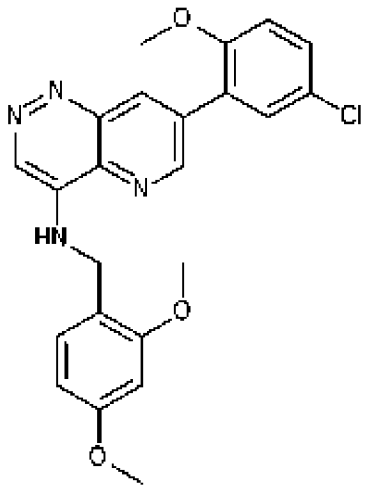
хлорфенил)морфолина (480 мг, 1,736 ммоль, выход 71,67%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,91-2,98 (м, 4H), 3,70-3,77 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,62 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,62, 2,48 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,46 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,25 мин, МС (ИЭР) m/z=275,98 и 277,98 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 358: 7-(5-хлор-2-морфолин-4-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 4-(2-бром-4-хлорфенил)морфолина (150,0 мг, 0,540 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (297,05 мг, 0,710 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,54 мл, 1,08 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (35,46 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-(5-хлор-2-морфолин-4-илфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (104 мг, 0,212 ммоль, выход 39,05%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (т, J=4,59 Гц, 4H), 3,47 (т, J=4,33 Гц, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,73 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,41, 2,39 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,95-8,03 (м, 2H), 8,29 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=491,27 $[M+H]^+$.

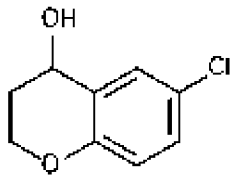
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 359: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амин



Смесь 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина (125,0 мг, 0,330 ммоль), водного 2 М раствора карбоната натрия (0,17 мл, 0,330 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты в 1,2-диметоксиэтане (3,5 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (21,78 мг, 0,030 ммоль) и рацемическую смесь нагревали до 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar Amino D, 28 г) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-c]пиридазин-4-амина (54 мг, 0,124 ммоль, выход 37,1%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,56 (д, J=6,49 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,38, 2,42 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,02 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,86, 2,72 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,66 Гц, 1H), 8,07 (т, J=6,51 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,12 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,13 Гц, 1H).ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=437,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,19 (д, J=8,36 Гц, 1 H) 7,27 (д, J=9,02 Гц, 1 H)

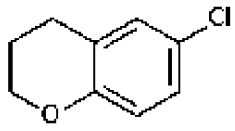
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 360: 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ол



Борогидрид натрия (277,89 мг, 6,02 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору 6-хлор-2,3-дигидрохромен-4-она (1,0 г, 5,48 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли и добавляли воду, а затем 6 н водный раствор HCl и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ола (884 мг, 4,788 ммоль, выход 87,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

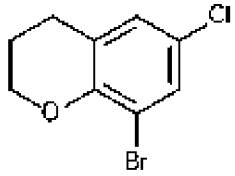
ДМСО-d_6) δ 1,81-1,89 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 4,16-4,23 (м, 2H), 4,62 (к, J=5,14 Гц, 1H), 5,49 (д, J=5,28 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,69, 2,75 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,64 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=167,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 361: 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен



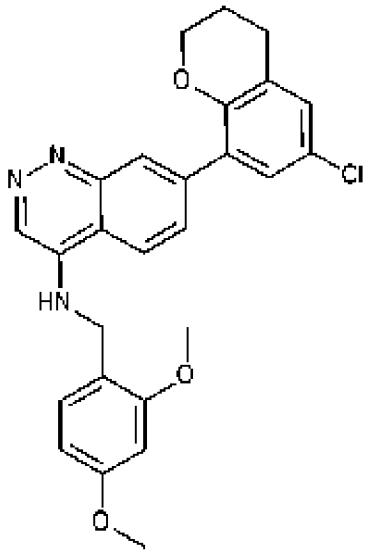
Триэтилсилан (27,38 мл, 172,9 ммоль) и диэтиловый эфират трифторида бора (6,1 мл, 49,4 ммоль) добавляли последовательно по каплям к раствору 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ола (2,28 г, 12,35 ммоль) в DCM (120 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромена (1,882 г, 11,16 ммоль, выход 90,38%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,86-1,95 (м, 2H), 2,73 (т, J=6,38 Гц, 2H), 4,13 (т, J=5,06 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,58, 2,64 Гц, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,18 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 362: 8-бром-6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен



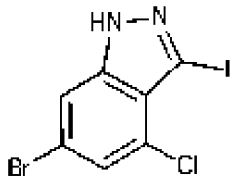
Молекулярный бром (727,79 мкл, 14,2 ммоль) добавляли по каплям к холодному (0°C) раствору 6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромена (1,88 г, 10,93 ммоль) в уксусной кислоте (28,34 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM добавляли и рацемическую смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, затем фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель). Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 8-бром-6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромена (1,94 г, 7,838 ммоль, выход 71,73%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,87-1,95 (м, 2H), 2,78 (т, J=6,49 Гц, 2H), 4,24 (т, J=5,06 Гц, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,46 (д, J=2,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,30 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 363: 7-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-8-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (400,71 мг, 0,950 ммоль) и 8-бром-6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромена (215,0 мг, 0,630 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (20,7 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,63 мл, 1,27 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (41,45 мг, 0,060 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и растворитель выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 25 г+25 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 100% с получением 7-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-хромен-8-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (90 мг, 0,195 ммоль, выход 30,73%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,94-2,03 (м, 2H), 2,86 (т, J=6,27 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,15-4,23 (м, 2H), 4,52 (д, J=5,72 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,86 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 8,01 (т, J=5,94 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,35 (д, J=9,02 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=462,3 $[M+H]^+$.

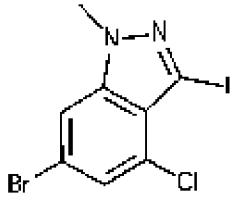
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 364: 6-бром-4-хлор-3-йод-1H-индазол



Йод (447,54 мкл, 8,64 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии 6-бром-4-хлор-1H-индазола (1,0 г, 4,32 ммоль) и порошкообразного гидроксида калия (605,99 мг, 10,8 ммоль) в DMF (21 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее разбавляли EtOAc и гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и солевым раствором. Органическую фазу отделяли, фильтровали над гидрофобной

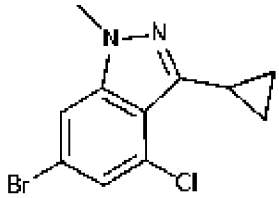
фриттой (фазовый разделитель) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный порошок суспендировали в DCM и обрабатывали ультразвуком, затем твердое вещество отфильтровывали на воронке Гуча и промывали DCM с получением 6-бром-4-хлор-3-йод-1H-индазола (1,04 г, 2,91 ммоль, выход 67,36%) в виде беловатого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,40 (д, J=1,44 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,46 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,23 мин, МС (ИЭР) m/z=356,8 и 358,8 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 365: 6-бром-1-хлор-4-метилизохинолин



Гидроксид калия (332,4 мг, 5,82 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-4-хлор-3-йод-1H-индазола (1,04 г, 2,91 ммоль) в ацетоне (5 мл) при 0°C. Через 5 минут по каплям добавляли йодметан (0,22 мл, 3,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока исходный материал не израсходовался, как определено с помощью мониторинга реакции СВЭЖХ. Смесь затем выпаривали при пониженном давлении и остаток разводили EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток подвергали очистке полупрепаративной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм, н-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин) 80/20% объем/объем). Соответствующие фракции собирали и концентрировали с получением 6-бром-4-хлор-3-йод-1-метилиндазола (685 мг, 1,844 ммоль, выход 63,38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,05 (с, 3H), 7,42 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,4 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,36 мин, МС (ИЭР) m/z=371,0 и 372,9 $[M+H]^+$.

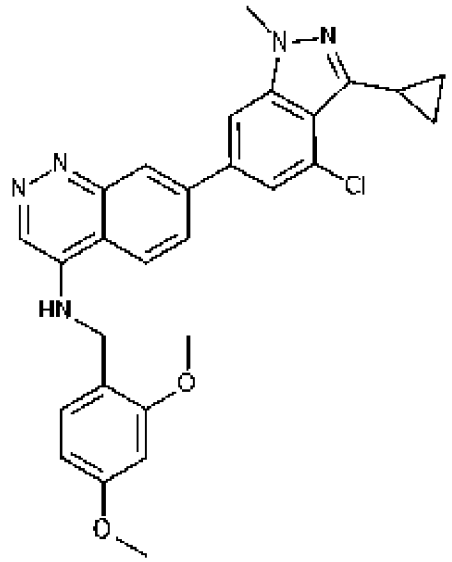
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 366: 6- бром- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]- 4- метилизохинолин- 1- амин



Смесь 6-бром-4-хлор-3-йод-1-метилиндазола (215,0 мг, 0,580 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (74,59 мг, 0,870 ммоль) и трикалийфосфата (373,89 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,47 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали метанолом. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением 6-бром-

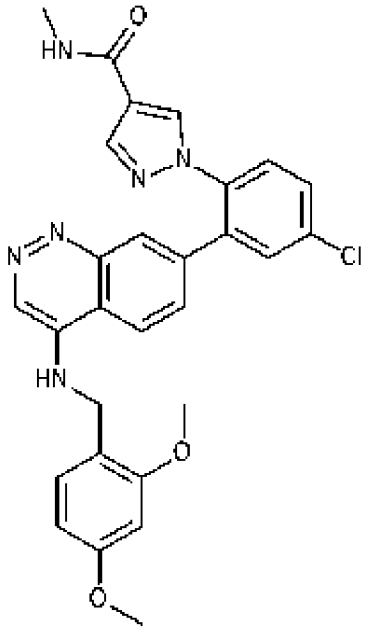
4-хлор-3-циклопропил-1-метилиндазола (115 мг, 0,403 ммоль, выход 69,56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87-0,93 (м, 2H), 0,96-1,02 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 7,33 (д, J=1,40 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,43 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,41 мин, МС (ИЭР) m/z=285,1 и 287,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 367: 7-(4-хлор-3-циклопропил-1-метилиндазол-6-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



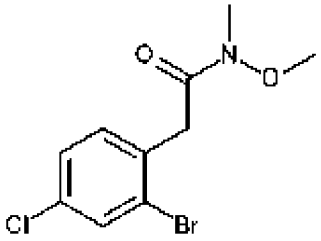
Смесь 6-бром-4-хлор-3-циклопропил-1-метилиндазола (215,0 мг, 0,750 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (348,91 мг, 0,830 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7,5 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (159,6 мг, 1,51 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем [добавляли 1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (49,22 мг, 0,080 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 11 г) с элюированием градиентом MeOH в EtOAc от 0% до 10% с получением 7-(4-хлор-3-циклопропил-1-метилиндазол-6-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (120 мг, 0,240 ммоль, выход 31,88%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93-1,05 (м, 4H), 2,58-2,65 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,72 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,14, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,68 (д, J=0,88 Гц, 1H), 8,05-8,19 (м, 3H), 8,48 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,94 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,91 мин, МС (ИЭР) m/z=500,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 368: 1-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-N-метилпиразол-4-карбоксамид



Раствор 1-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]пиразол-4-карбоновой кислоты (130,0 мг, 0,250 ммоль), [диметиламино(3-триазоло[4,5-b]пиридинилокси)метилиден]-диметиламмония гексафторфосфата (143,71 мг, 0,380 ммоль), 2 М раствора метанамина в THF (138,58 мкл, 0,280 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (131,66 мкл, 0,760 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 10% с получением 1-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-N-метилпиразол-4-карбоксамида (85 мг, 0,161 ммоль, выход 63,77%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,65 (д, J=4,57 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,49 (д, J=5,74 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,39, 2,41 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,75, 1,88 Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 2H), 7,83 (д, J=2,24 Гц, 1H), 7,90-8,04 (м, 4H), 8,14 (д, J=0,67 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,69 мин, МС (ИЭР) m/z=529,29 $[M+H]^+$.

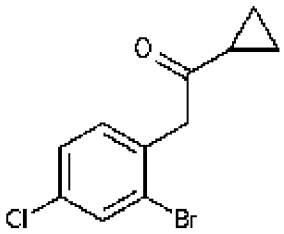
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 369: 2-(2-бром-4-хлорфенил)-N-метокси-N-метилацетамид



N-Метоксиметанамина гидрохлорид (5,88 г, 60,24 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-бром-4-хлорфенил)уксусной кислоты (10,0 г, 40,16 ммоль), 3-

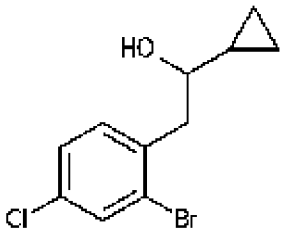
(этилиминометилиденамино)-N, N-диметил-1-пропанамина гидрохлорида (11,55 г, 60,24 ммоль) и триэтиламина (16,79 мл, 120,48 ммоль) в DCM (150 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при этой температуре всю ночь. Добавляли воду и DCM, фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали водой, 1 н водным раствором HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(2-бром-4-хлорфенил)-N-метокси-N-метилацетамида (6,1 г, 20,85 ммоль, выход 51,92%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,13 (с, 3 H), 3,75 (с, 3 H), 3,90 (с, 2 H), 7,39 (д, J=8,10 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,36, 2,20 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,20 Гц, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,05 мин, МС (ИЭР) m/z=292,1 и 294,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 370: 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанон



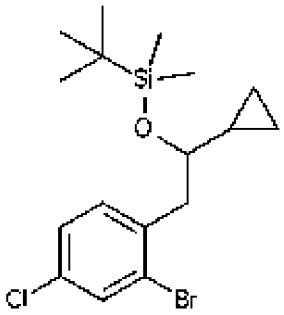
1 M раствор циклопропилмагния бромида в 2-метилтетрагидрофуране (12,82 мл, 12,82 ммоль) добавляли медленно к раствору 2-(2-бром-4-хлорфенил)-N-метокси-N-метилацетамида (2,5 г, 8,55 ммоль) в безводном THF (25 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C, затем добавляли дополнительное количество 1 M раствора циклопропилмагния бромида в 2-метилтетрагидрофуране (4,0 мл, 4 ммоль), температуру повышали до 40°C и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанона (192 мг, 0,702 ммоль, выход 8,2%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 0,92 (дт, J=8,10, 3,53 Гц, 2H), 1,06-1,13 (м, 2H), 1,99 (тт, J=7,84, 4,53 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 7,16 (д, J=8,19 Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 1H), 7,59 (д, J=2,04 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,20 мин, МС (ИЭР) m/z=272,9 и 275,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 371: 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанол



Борогидрид натрия (49,07 мг, 1,3 ммоль) добавляли частями к холодному раствору 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанона (384,0 мг, 1,18 ммоль) в метаноле (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили водой и смесь трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанола (348 мг, 1,263 ммоль, выход 107,1%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,00-0,12 (м, 1H), 0,25 (ддт, J=8,90, 4,17, 2,08 Гц, 1H), 0,26-0,44 (м, 2H), 0,86 (кт, J=8,08, 4,98 Гц, 1H), 2,82 (дд, J=13,47, 8,16 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=13,47, 4,70 Гц, 1H), 3,10 (тт, J=7,88, 5,01 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,29 Гц, 1H), 7,36-7,40 (м, 2H), 7,67 (т, J=1,21 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,18 мин, МС (ИЭР) m/z=256,9 и 258,9 [M-H_2O+H]$^+$.

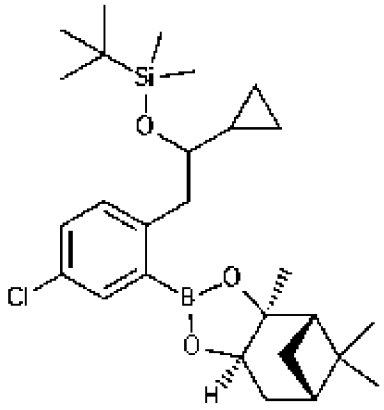
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 372: [2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтокси]-трет-бутилдиметилсилан



трет-Бутил-хлордиметилсилан (0,57 г, 3,79 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтанола (348,0 мг, 1,26 ммоль) и имидазола (0,26 г, 3,79 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 часов, затем добавляли дополнительное количество трет-бутил-хлордиметилсилана (285,5 мг, 1,89 ммоль) и имидазола (128,96 мг, 1,89 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением [2-(2-бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтокси]-трет-бутилдиметилсилана в смеси с побочным продуктом на основе трет-бутилдиметилсилила (815 мг, 2,091 ммоль, выход 165,55%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ -0,27

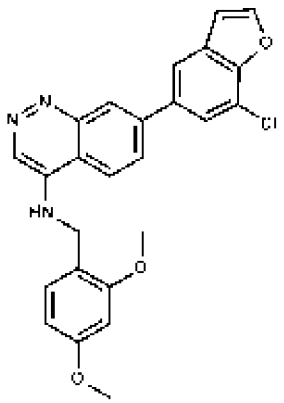
(с, 3H), -0,01 (с, 3H), 0,14-0,21 (м, 1H), 0,27-0,35 (м, 1H), 0,36-0,51 (м, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,85-0,93 (м, 1H), 2,90 (дд, J=13,30, 7,90 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=13,34, 4,97 Гц, 1H), 3,42 (тд, J=7,53, 4,97 Гц, 1H), 7,19 (ушир. с, 2H), 7,50-7,54 (м, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,89 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 373: трет-бутил(2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}-1-циклопропилэтокси)диметилсилан



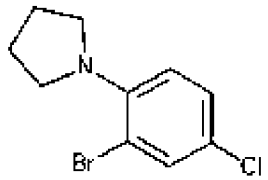
[2-(2-Бром-4-хлорфенил)-1-циклопропилэтокси]-трет-бутилдиметилсилан (491,19 мг, 1,26 ммоль), ацетат калия (0,625 г, 6,3 ммоль) и бис[(+)-пинандиолято]дибор (1,35 г, 3,78 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7 мл) и раствор дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (92,45 мг, 0,130 ммоль) и раствор нагревали при 100°C в течение 3 часов.Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc.Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением трет-бутил(2-{4-хлор-2-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан-4-ил]фенил}-1-циклопропилэтокси)диметилсилана в смеси с алифатическими примесями (226 мг, 0,462 ммоль, выход 36,68%) в виде бесцветного масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 374: 7-(7-хлор-1-бензофуран-5-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



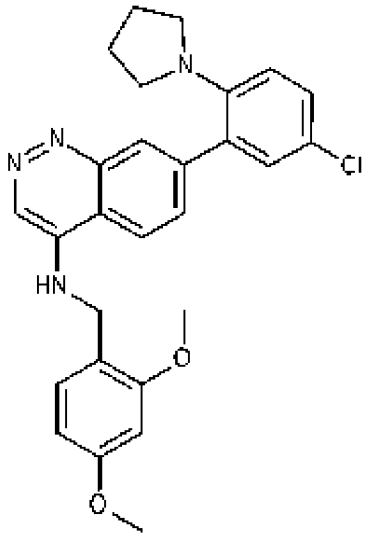
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (325,49 мг, 0,770 ммоль) и 5-бром-7-хлор-1-бензофурана (150,0 мг, 0,650 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,65 мл, 1,3 ммоль) дегазировали в течение 10 мин Ar. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,37 мг, 0,060 ммоль), затем смесь дегазировали в течение 10 мин и ее перемешивали при 85°C в течение 1,5 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат выпаривали.Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, 2 x SNAP 25 последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 100%, а затем 5% MeOH в EtOAc с получением 7-(7-хлор-1-бензофуран-5-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (110 мг, 0,247 ммоль, выход 38,07%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z=446,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 375: 1-(2-бром-4-хлорфенил)пирролидин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (1,16 мл, 9,55 ммоль), пирролидина (0,4 мл, 5,73 ммоль) и карбоната дицезия (5,29 г, 16,23 ммоль) в DMF (18 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество пирролидина (0,94 мл, 11,46 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 6 часов, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и водой, две фазы разделяли и органическую фазу дважды промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 1-(2-бром-4-хлорфенил)пирролидина (549 мг, 2,107 ммоль, выход 22,06%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,87-2,02 (м, 4H), 3,25-3,43 (м, 4H), 6,81 (д, J=8,76 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,78, 2,47 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,59 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,46 мин, МС (ИЭР) m/z=260,0 и 262,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 376: 7- [5- хлор- 2- (пирролидин- 1- ил)фенил]- N- [(2,4- диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



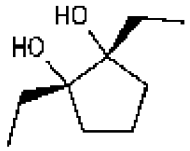
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (350,0 мг, 0,830 ммоль), 1-(2-бром-4-хлорфенил)пирролидина (309,23 мг, 0,830 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (0,83 мл, 1,66 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона. Добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (54,31 мг, 0,080 ммоль) и смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar C18 D, 30 г) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 45%. Соответствующие фракции лиофилизировали с получением 7- [5- хлор- 2- (пирролидин- 1-ил)фенил]- N- [(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амина (53 мг, 0,112 ммоль, выход 13,43%) в виде темно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,66-1,75 (м, 4H), 2,82-2,89 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,72 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,47, 2,31 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,42 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,80, 2,64 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,80, 1,76 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,45-8,48 (м, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=475,3 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 377: нонан-3,7-дион

Тионилдихлорид (4,14 мл, 56,77 ммоль) добавляли к суспензии пентандиоевой кислоты (1,5 г, 11,35 ммоль) в толуоле (6,75 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (100 мл) и добавляли ацетилацетонат железа (III) (120,25 мг, 0,340 ммоль) в атмосфере аргона, затем по каплям добавляли 1 М раствор раствора этилмагния бромида в THF (22,7 мл, 22,7

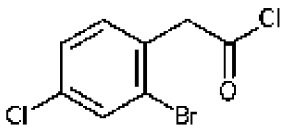
ммоль) в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем реакцию гасили водным 1 М раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении.Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением нонан-3,7-диона (400 мг, 2,56 ммоль, выход 22,56%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 1,05 (т, J=7,34 Гц, 6H), 1,85 (квин., J=7,09 Гц, 2H), 2,35-2,47 (м, 8H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 378: (1R,2S)- 1,2- диэтилциклопентан- 1,2-диол



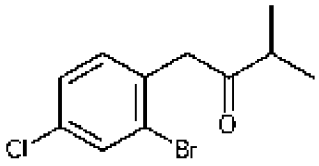
Хлорид титана (IV) (182,48 мкл, 1,66 ммоль) добавляли по каплям к суспензии цинка (217,63 мг, 3,33 ммоль) в THF (6 мл) в атмосфере аргона и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа.Затем добавляли раствор нонан-3,7-диона (400,0 мг, 2,56 ммоль) в THF (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным раствором Na_2CO_3, а затем фильтровали через целит. Фильтрат трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 20% до 80% с получением (1R,2S)- 1,2- диэтилциклопентан- 1,2- диола (84 мг, 0,531 ммоль, выход 20,73%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88 (т, J=7,38 Гц, 6H), 1,15-1,30 (м, 2H), 1,32-1,45 (м, 2H), 1,46-1,69 (м, 6H), 3,81 (с, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 379: 2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетилхлорид



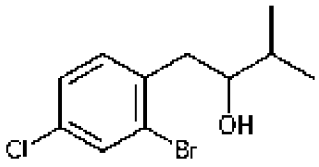
2-(2-Бром-4-хлорфенил)уксусную кислоту (1,5 г, 6,01 ммоль) растворяли в тионилхлориде (7,0 мл, 95,97 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток дважды переносили в DCM и выпаривали с удалением большей части избытка тионилхлорида. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,15 мин, МС (ИЭР) m/z=263,0 и 264,95 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 380: 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-он



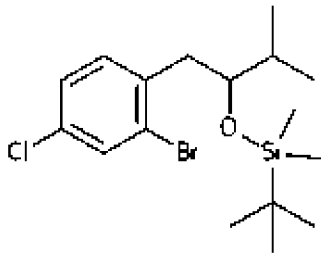
0,75 М раствор изопропилмагния бромида в THF (10,35 мл, 7,76 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин в атмосфере азота к перемешанному раствору 2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетилхлорида (1,6 г, 5,97 ммоль) и ацетилацетоната железа (III) (63,27 мг, 0,180 ммоль) в сухом THF (60 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 30 мин при той же температуре. Затем, рацемическую смесь гасили 1 М водным раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 60% с получением 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-она (300 мг, 1,089 ммоль, выход 18,23%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (д, J=6,82 Гц, 1H), 2,78 (септ., J=6,93 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,24, 2,21 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,20 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,25 мин, МС (ИЭР) m/z=275,02 и 277,01 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 381: 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ол



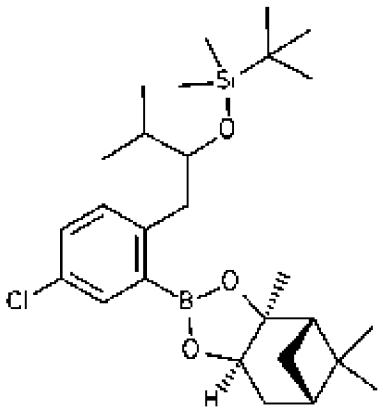
Борогидрид натрия (57,66 мг, 1,52 ммоль) частями добавляли к раствору 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-она (300,0 мг, 1,09 ммоль) в этаноле (11 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Добавляли 1 н раствор хлористоводородной кислоты и полученную водную смесь экстрагировали 3 раза DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ола (232 мг, 0,836 ммоль, выход 76,77%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93 (д, J=6,82 Гц, 1H), 1,55-1,68 (м, 1H), 2,56 (дд, J=13,65, 9,42 Гц, 1H), 2,87 (дд, J=13,64, 3,26 Гц, 1H), 3,37-3,49 (м, 1H), 4,46 (д, J=6,15 Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,69 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,29 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 382: [1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан (рацемический)



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (377,9 мг, 2,51 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ола (232,0 мг, 0,840 ммоль) и имидазола (170,7 мг, 2,51 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при 55°C. Добавляли воду и полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением 2-[1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ил]окси-трет-бутилдиметилсилана (171 мг, 0,436 ммоль, выход 52,21%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,46 (с, 3H), -0,10 (с, 3H), 0,79 (с, 9H), 0,92 (д, J=6,82 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,90 Гц, 3H), 1,66-1,78 (м, 1H), 2,67 (дд, J=13,35, 9,10 Гц, 1H), 2,84 (дд, J=13,34, 3,94 Гц, 1H), 3,78-3,91 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,22 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,24, 2,19 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,17 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,97 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

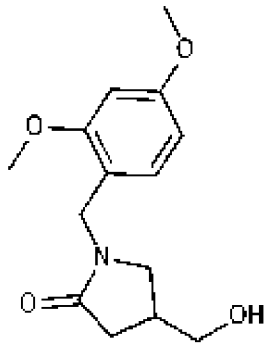
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 383: трет-бутил[(1- {4- хлор- 2-[(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4-ил]фенил}- 3- метилбутан- 2-ил)окси]диметилсилан (рацемический)



Смесь [1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ил]окси-трет-бутилдиметилсилана (171,0 мг, 0,440 ммоль), ацетата калия (0,22 г, 2,18 ммоль) и бис[(+)-пинанендиолято]дибора (468,8 мг, 1,31 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,44 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (32,02 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2,5 часов. Смесь

фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 1% с получением трет-бутил[(1- {4- хлор- 2- [(1S,2S,6R,8S)- 2,9,9- триметил- 3,5- диокса- 4- боратрицикло[6.1.1.$0^{2,6}$]декан- 4- ил]фенил}- 3- метилбутан- 2-ил)окси]диметилсилана (126 мг, 0,257 ммоль, выход 58,8%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,64 (с, 3H один диастереоизомер), -0,60 (с, 3H один диастереоизомер), -0,20 (с, 3H один диастереоизомер), -0,18 (с, 3H один диастереоизомер), 0,74 (с, 9H один диастереоизомер), 0,75 (с, 9H один диастереоизомер), 0,87 (с, 3H оба диастереоизомера), 0,88-0,96 (м, 6H оба диастереоизомера), 1,09-1,16 (м, 1H оба диастереоизомера), 1,29 (с, 3H оба диастереоизомера), 1,44-1,45 (м, 3H оба диастереоизомера), 1,67-1,78 (м, 1H оба диастереоизомера), 1,80-1,97 (м, 2H оба диастереоизомера), 2,09 (т, J=5,35 Гц, 1H оба диастереоизомера), 2,17-2,29 (м, 1H оба диастереоизомера), 2,35-2,45 (м, 1H оба диастереоизомера), 2,67-2,75 (м, 2H оба диастереоизомера), 2,96-3,03 (м, 1H оба диастереоизомера), 3,65-3,82 (м, 1H оба диастереоизомера), 4,44-4,58 (м, 1H оба диастереоизомера), 7,18-7,24 (м, 1H оба диастереоизомера), 7,42 (дд, J=8,24, 2,46 Гц, 1H оба диастереоизомера), 7,62 (д, J=2,20 Гц, 1H оба диастереоизомера).

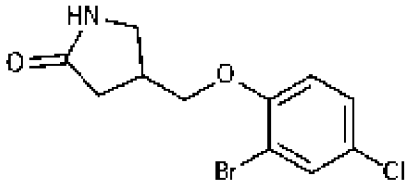
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 384: 1- [(2,4- диметоксифенил)метил]- 4- (гидроксиметил)пирролидин- 2-он



Раствор (2,4-диметоксифенил)метанамина (500,0 мг, 2,99 ммоль) и диметилового сложного эфира 2-метиленбутандиоевой кислоты (567,49 мг, 3,59 ммоль) в MeOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем выпаривали в вакууме. Остаток разводили в метаноле (7 мл) и частями добавляли борогидрид натрия (113,12 мг, 2,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом MeOH в дихлорметане от 1% до 15% с получением 1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (406 мг, 1,53 ммоль, выход 51,18%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2,16-2,31 (м, 1H), 2,46-2,60 (м, 2H), 3,01-3,19 (м, 1H), 3,34-3,45 (м, 1H), 3,51-3,68 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,44 (с, 2H), 6,44-6,50 (м, 2H), 7,13-7,18 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,65 мин, МС (ИЭР) m/z=266,2 $[M+H]^+$.

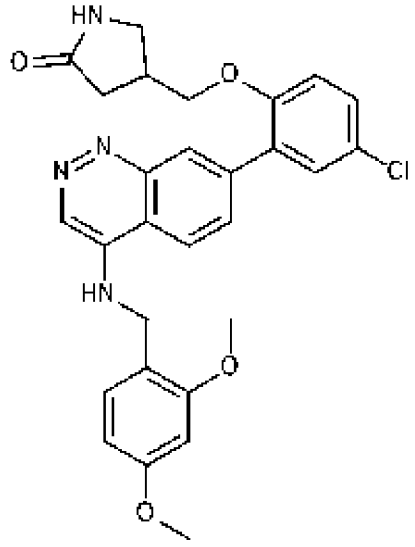
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 385: 4- (2- бром- 4-

хлорфеноксиметил)пирролидин- 2-он



Диизопропилаазодикарбоксилат (0,31 мл, 1,59 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (140,75 мг, 0,680 ммоль), трифенилфосфина (195,75 мг, 0,750 ммоль) и 1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (180,0 мг, 0,680 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при такой температуре в течение 30 минут, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, затем выпаривали в вакууме. Остаток гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом дихлорметан в циклогексане от 5% до 50% с получением 4-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]пирролидин-2-она (150 мг, 0,492 ммоль, выход 72,59%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,08 (дд, J=16,68, 6,77 Гц, 1H), 2,32 (дд, J=16,70, 9,03 Гц, 1H), 2,77-2,95 (м, 1H), 3,14 (дд, J=9,74, 5,62 Гц, 1H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,94-4,15 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,83, 2,57 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,59 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=304,1 и 306,1 $[M+H]^+$.

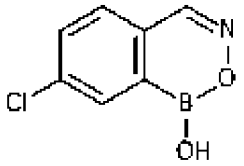
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 386: 4-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]пирролидин-2-он



Смесь 4-[(2-бром-4-хлорфенокси)метил]пирролидин-2-она (150,0 мг, 0,490 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (269,74 мг, 0,640 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4,925 мл) и водном

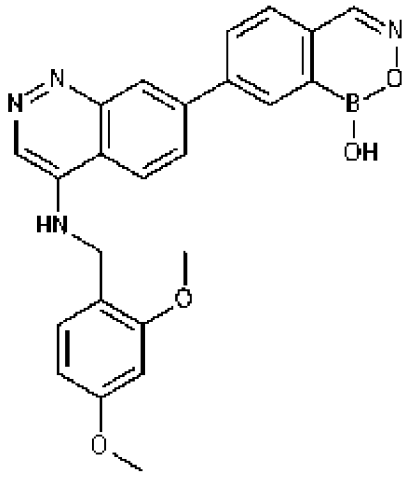
растворе 2 М карбоната натрия (492,5 мкл, 0,980 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (32,2 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение четырех часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 4-[[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенокси]метил]пирролидин-2-она (180 мг, 0,347 ммоль, выход 70,42%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,96-2,09 (м, 1H), 2,23 (дд, J=16,67, 9,04 Гц, 1H), 2,71-2,80 (м, 1H), 3,04 (дд, J=9,75, 6,09 Гц, 1H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,97-4,12 (м, 2H), 4,61 (д, J=5,05 Гц, 2H), 6,51 (дд, J=8,39, 2,39 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,94 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,57 (д, J=2,72 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,83, 1,82 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,84 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,87 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,66 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,77 мин, МС (ИЭР) m/z=519,8 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 387: 7-хлор-1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинин



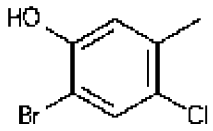
50% вес/вес водного раствора гидроксиламина (132,94 мкл, 2,17 ммоль) добавляли к перемешанной смеси (5-хлор-2-формилфенил)бороновой кислоты в водном буферном растворе с pH 7 (10 мл): рацемическую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, собирая твердое вещество, которое промывали водой с получением 7-хлор-1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинина (217 мг, 1,196 ммоль, выход 55,15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,14, 1,98 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,55 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=182,0 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 388: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амин



Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (649,21 мг, 1,54 ммоль), 7-хлор-1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинина (215,0 мг, 1,19 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (1,19 мл, 2,37 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли (XPhos) палладия (II) фенэтиламина хлорид (87,57 мг, 0,120 ммоль) и смесь дегазировали снова в течение 10 минут. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2 x SNAP 30 г последовательно) с элюированием градиентом MeCN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50%. Соответствующие фракции лиофилизировали с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(1-гидрокси-2,3,1-бензоксаборинин-7-ил)циннолин-4-амина (113 мг, 0,257 ммоль, выход 21,65%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,85-7,90 (м, 1H), 7,93 (д, J=8,14 Гц, 1H), 8,06 -8,18 (м, 2H), 8,39 (дд, J=8,25, 1,87 Гц, 1H), 8,47-8,51 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,64-8,69 (м, 1H) 8,75 (с, 1 H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,66 мин, МС (ИЭР) m/z=441,3 $[M+H]^+$.

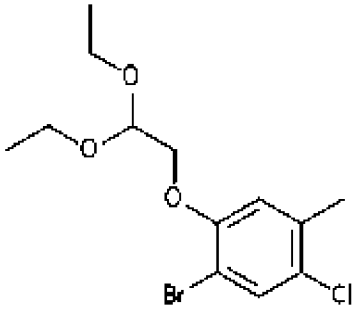
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 389: 2-бром-4-хлор-5-метилфенол



К смеси 2-бром-5-метилфенола (5,0 г, 26,73 ммоль) в DMF (37,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,25 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (3,57 г, 26,73 ммоль).Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный водный раствор $Na_2S_2O_3$, а затем EtOAc. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 100 г+50 г

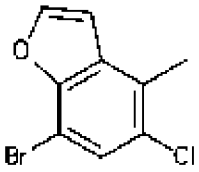
последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (3,27 г, 14,76 ммоль, выход 55,23%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,22 (с, 3H), 6,90 (д, J=0,66 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 10,36 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,11 мин, МС (ИЭР) m/z=219,0 и 221,2 $[M-H]^-$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 390: 1-бром-5-хлор-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-метилбензол



К смеси 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (3,27 г, 13,88 ммоль) и карбоната калия (2,88 г, 20,82 ммоль) в DMF (23,05 мл) добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (2,53 мл, 16,65 ммоль).Реакционную смесь перемешивали всю ночь при 100°C, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду и EtOAc, фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 100 г+50 г последовательно) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 1-бром-5-хлор-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-метилбензола (3,28 г, 9,714 ммоль, выход 70%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,15 (т, J=7,04 Гц, 6H), 2,29 (с, 3H), 3,55-3,65 (м, 2H), 3,66-3,75 (м, 2H), 4,02 (д, J=5,28 Гц, 2H), 4,83 (т, J=5,28 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,63 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,46 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

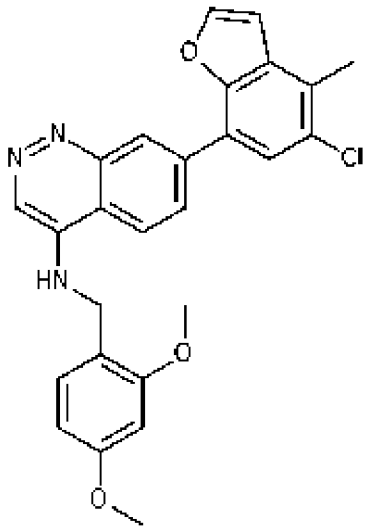
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 391: 7-бром-5-хлор-4-метил-1-бензофуран



Смесь 1-бром-5-хлор-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-метилбензола (2,3 г, 6,81 ммоль) и полифосфорной кислоты (2,3 г, 9,59 ммоль) в толуоле (50,6 мл) перемешивали всю ночь при 110°C. Смесь оставляли достигать комнатной температуры и добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 1 н водным раствором NaOH, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 100 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 25% с получением 7-бром-5-хлор-4-метил-1-бензофурана (580 мг, 2,363 ммоль, выход 34,68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

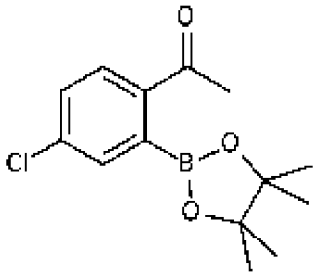
d_6) δ 2,49 (с, 3H), 7,27 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,42 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,39 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 392: 7-(5-хлор-4-метил-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



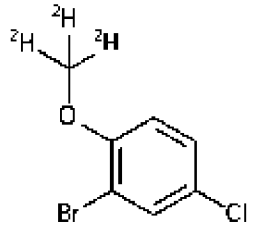
Смесь N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (463,34 мг, 1,1 ммоль), 7-бром-5-хлор-4-метил-1-бензофурана (180,0 мг, 0,730 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,73 мл, 1,47 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (12,41 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (47,93 мг, 0,070 ммоль). Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем ее разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-C18-HS, 2×30 г последовательно) с элюированием градиентом CH_3CN (+0,1% HCOOH) в воде (+0,1% HCOOH) от 2% до 50% с получением 7-(5-хлор-4-метил-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (127 мг, 0,276 ммоль, выход 37,66%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,60 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,50 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,36, 2,42 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,10 (т, J=6,16 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,80, 1,98 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,66 (д, J=1,76 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,90 мин, МС (ИЭР) m/z=460,2 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 393: 1- [4- хлор- 2- (4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)фенил]этан- 1-он



Смесь 1-(2-бром-4-хлорфенил)этанона (1,0 г, 4,28 ммоль), ацетата калия (1,26 г, 12,85 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,2 г, 4,71 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (105,18 мг, 0,130 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 50% с получением 1- [4-хлор- 2- (4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)фенил]этан- 1-она (355 мг, 1,265 ммоль, выход 29,55%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,33 (с, 12H), 2,59 (с, 3H), 7,43 (д, J=2,19 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,35, 2,19 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,18 мин, МС (ИЭР) m/z=279,2 $[M+H]^+$.

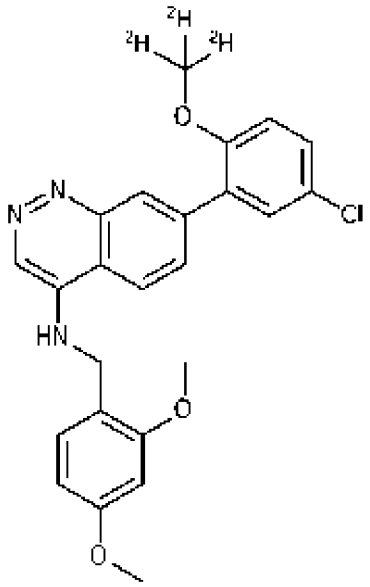
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 394: 2- бром- 4- хлор- 1- ($^2H_3$)метоксибензол



Карбонат калия (2,66 г, 19,28 ммоль) и йод($^2H_3$)метан (0,72 мл, 11,57 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4-хлорфенола (2,0 г, 9,64 ммоль) в ацетоне (18 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 50 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 2- бром- 4- хлор- 1- ($^2H_3$)метоксибензола (1,87 г, 8,33 ммоль, выход 86,4%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,13 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,85, 2,59 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,61 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,21 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

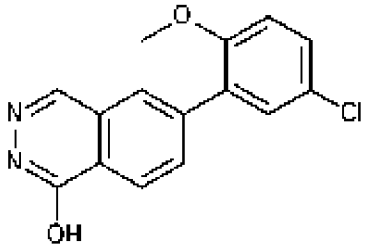
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 395: 7- [5- хлор- 2- ($^2H_3$)метоксифенил]-

N- [(2,4- диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амин



Смесь 2- бром- 4- хлор- 1- ($^2H_3$)метоксибензола (500,0 мг, 2,23 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (1,22 г, 2,9 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (2,23 мл, 4,45 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали в течение 10 минут в атмосфере аргона, затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (145,6 мг, 0,220 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов.Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли MeOH и фильтровали через целит, промывали MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar Amino D, 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7- [5- хлор- 2- ($^2H_3$)метоксифенил]- N- [(2,4- диметоксифенил)метил]циннолин- 4- амина (691 мг, 1,574 ммоль, выход 70,69%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=6,04 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,38, 2,44 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,43 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,78, 2,70 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,76, 1,89 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,99 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,80 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z=489,2 $[M+H]^+$.

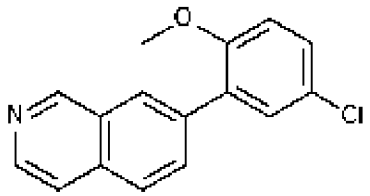
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 396: 6-(5-хлор-2-метоксифенил)фталазин-1-ол



Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (248,49 мг, 1,33 ммоль), 6-

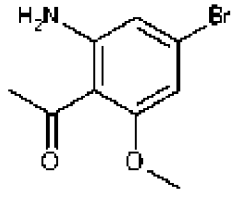
бромфталазин-1(2H)-она (200,0 мг, 0,890 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (1,11 мл, 2,22 ммоль) в 1,4-диоксане (8,887 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (58,1 мг, 0,090 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали через целит с промыванием 3 раза MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 95% с получением 6-(5-хлор-2-метоксифенил)-2H-фталазин-1-она (120 мг, 0,419 ммоль, выход 47,09%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,81 (с, 3H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,96 (дд, J=8,27, 1,73 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,70 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,25 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 12,65 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,00 мин, МС (ИЭР) m/z=287,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 397: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)изохинолин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-метоксибензола (250,0 мг, 1,13 ммоль), изохинолин-7-бороновой кислоты (292,88 мг, 1,69 ммоль) и водного 2 М раствора карбоната натрия (2,32 мл, 4,63 ммоль) в 1,4-диоксане (11,29 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (65,38 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали на целите, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 95% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)изохинолина (198 мг, 0,734 ммоль, выход 65,03%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,82 (с, 3H), 7,22 (д, J=8,74 Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,86 (д, J=5,66 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,49, 1,74 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,53 Гц, 1H), 8,23 (т, J=1,27 Гц, 1H), 8,53 (д, J=5,77 Гц, 1H), 9,36 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z=270,1 $[M+H]^+$.

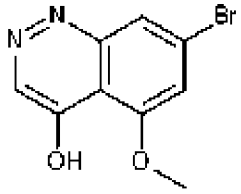
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 398: 1-(2-амино-4-бром-6-метоксифенил)этанон



Перемешанный раствор 3-бром-5-метоксианилина (5 г, 24,75 ммоль) и сухого ацетонитрила (15,63 мл, 296,96 ммоль) в сухом толуоле (58 мл) охлаждали до 0°C. 1 М раствор трихлорборана в толуоле (29,7 мл, 29,7 ммоль) добавляли по каплям при

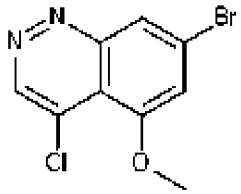
поддержании температуры ниже 10°C. Затем небольшими порциями добавляли трихлоралюман (4,29 г, 32,17 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили 2 М водным раствором HCl (20 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту (фазовый разделитель) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D силикагель, SNAP 200) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 1-(2-амино-4-бром-6-метоксифенил)этанона (2,7 г, 11,06 ммоль, выход 44,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,43 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,35 (д, J=1,85 Гц, 1H), 6,59 (д, J=1,86 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H).ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,01 мин, МС (ИЭР) m/z=244,01 и 246,03 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 399: 7-бром-5-метоксициннолин-4-ол



1-(2-амино-4-бром-6-метоксифенил)этанон (2,7 г, 11,06 ммоль) растворяли в 12 М растворе хлористоводородной кислоты (63,94 мл, 767,23 ммоль) и воде (10 мл), затем смесь охлаждали до -5°C в ледяной бане с солевым раствором. Медленно добавляли раствор нитрита натрия (801,41 мг, 11,61 ммоль) в воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, затем температуру повышали до 60°C и смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 7-бром-5-метоксициннолин-4-ола (2,4 г, 9,409 ммоль, выход 85,06%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,87 (с, 3H), 6,95 (д, J=1,70 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,69 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 13,17 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,62 мин, МС (ИЭР) m/z=254,97 и 256,97 $[M+H]^+$.

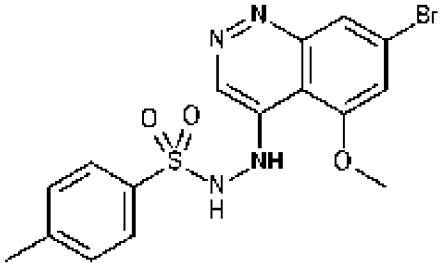
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 400: 7-бром-4-хлор-5-метоксициннолин



Раствор 7-бром-5-метоксициннолин-4-ола (1,0 г, 3,92 ммоль) в оксихлориде фосфора (4 мл, 42,78 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем избыток оксихлорида фосфора удаляли в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и нейтрализовали насыщенным водным

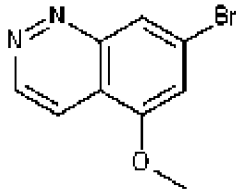
раствором $NaHCO_3$. Осадок отфильтровывали на воронке Хирша и дважды промывали водой. Твердое вещество сушили в сушильном шкафу всю ночь с получением 7-бром-4-хлор-5-метоксициннолина (706 мг, 2,581 ммоль, выход 65,84%) в виде коричневатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,03 (с, 3H), 7,50 (д, J=1,73 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,72 Гц, 1H), 9,44 (с, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 1,03 мин, МС (ИЭР) m/z=272,91 и 274,93 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 401: N'-(7-бром-5-метоксициннолин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразид



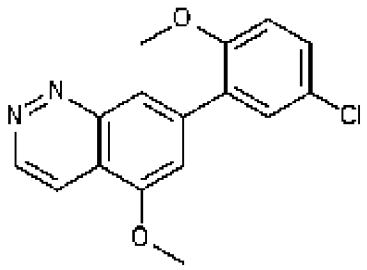
4-Метилбензолсульфоногидразид (1,23 г, 6,58 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-4-хлор-5-метоксициннолина (600 мг, 2,19 ммоль) в сухом хлороформе (54 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученную суспензию фильтровали на воронке Гуча с получением N'-(7-бром-5-метоксициннолин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразида (764 мг, 1,805 ммоль, выход 82,28%) в виде красного порошка. ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,70 мин, МС (ИЭР) m/z=423,04 и 425,00 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 402: 7-бром-5-метоксициннолин



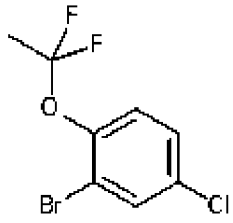
Смесь N'-(7-бром-5-метоксициннолин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразида (700 мг, 1,44 ммоль) и водного 1 М раствора карбоната натрия (2,88 мл, 2,88 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем добавляли воду и полученный осадок фильтровали через воронку Гуча и промывали водой. Полученный порошок сушили в сушильном шкафу всю ночь с получением 7-бром-5-метоксициннолина (254 мг, 1,062 ммоль, выход 73,84%) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,06 (с, 3H), 7,41 (д, J=1,60 Гц, 1H), 8,19-8,27 (м, 2H), 9,41 (д, J=5,77 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ А): в. у. 0,85 мин, МС (ИЭР) m/z=238,96 и 240,97 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 403: 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-метоксициннолин



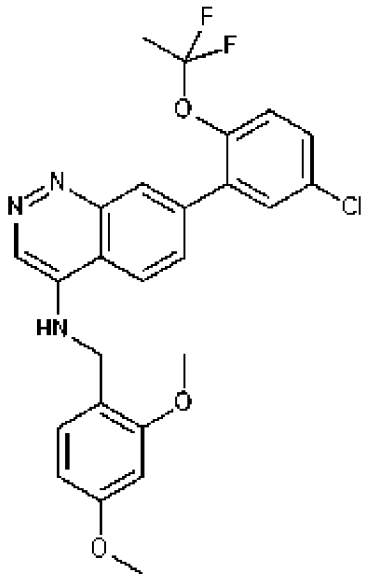
Смесь 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (156,0 мг, 0,840 ммоль), 7-бром-5-метоксициннолина (166,73 мг, 0,700 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (697,42 мкл, 1,39 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (45,59 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 25) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 30% с получением 7-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-метоксициннолина (115 мг, 0,382 ммоль, выход 54,83%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,84 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 7,24 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,37 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,82, 2,68 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,69 Гц, 1H), 8,11 (т, J=1,14 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=5,85, 0,99 Гц, 1H), 9,37 (д, J=5,86 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,12 мин, МС (ИЭР) m/z=301,04 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 404: 2-бром-4-хлор-1-(1,1-дифторэтокси)бензол



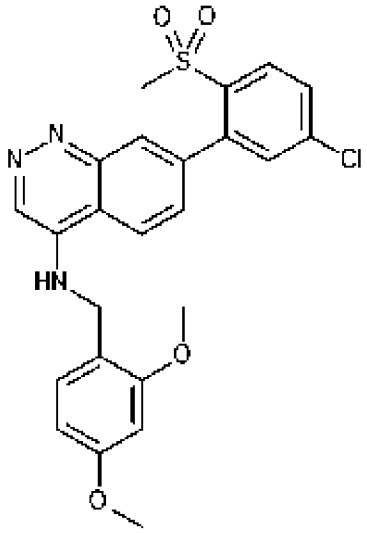
Фторид водорода-пиридин (70% HF, 4,77 мл, 54,82 ммоль) и 1-(2-бром-4-хлорфенил)этанон (1,6 г, 6,85 ммоль) добавляли к перемешанной смеси дифторксенона (2,32 г, 13,71 ммоль) в DCM (34 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем ее охлаждали при 0°C и добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ для гашения HF. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (KP силикагель, SNAP 100) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-1-(1,1-дифторэтокси)бензола (920 мг, 3,389 ммоль, выход 49,45%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,01 (т, J=14,01 Гц, 3H), 7,40 (дт, J=8,77, 1,38 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,55 Гц, 1H).ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,33 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 405: 7-[5-хлор-2-(1,1-дифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



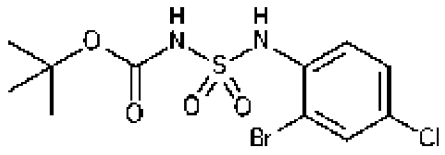
Смесь 2-бром-4-хлор-1-(1,1-дифторэтокси)бензола (150,0 мг, 0,550 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (302,6 мг, 0,720 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (552,51 мкл, 1,11 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,12 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,1-дифторэтокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (150 мг, 0,309 ммоль, выход 55,87%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,74 (т, J=13,85 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,65 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,37, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,37 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,74, 2,67 Гц, 1H), 7,69-7,77 (м, 2H), 8,07 (т, J=5,84 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,79 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,81 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ -62,14 (к, J=13,95 Гц). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=486,16 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 406: 7-(5-хлор-2-метилсульфонилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-метилсульфонилбензола (200,0 мг, 0,740 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,47 г, 1,11 ммоль) в 1,4-диоксане (7,4 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,93 мл, 1,86 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (48,51 мг, 0,070 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-(5-хлор-2-метилсульфонилфенил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (285 мг, 0,589 ммоль, выход 79,36%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,95 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,81 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,39, 2,42 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,41 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,84 (дд, J=8,57, 2,23 Гц, 1H), 8,07-8,18 (м, 3H), 8,38 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H) ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,72 мин, МС (ИЭР) m/z=484,1 $[M+H]^+$.

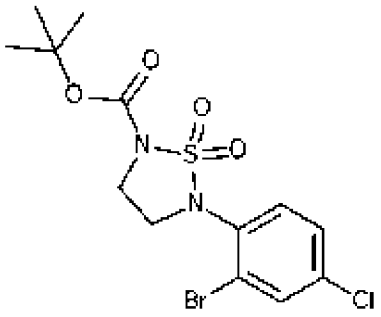
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 407: трет-бутил-N-[(2-бром-4-хлорфенил)сульфамоил]карбамат



N-(Оксометилиден)сульфамоилхлорид (342,74 мг, 2,42 ммоль) добавляли к раствору трет-бутанола (179,49 мг, 2,42 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем ее добавляли к перемешанной холодной (0°C) смеси 2-бром-4-хлоранилина (500,0 мг, 2,42 ммоль) и триэтиламина (0,34 мл, 2,42 ммоль) в DCM (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа, затем ее разбавляли DCM и промывали водным 1 н раствором HCl и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4,

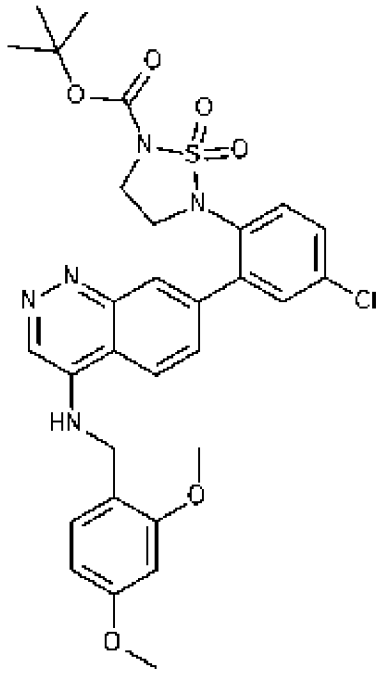
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в DCM от 0% до 15% с получением трет-бутил-N-[(2-бром-4-хлорфенил)сульфамоил]карбамата (789 мг, 2,046 ммоль, выход 84,48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,41 (с, 9H), 7,39 (д, J=8,69 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,65, 2,43 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,40 Гц, 1H), 9,75 (с, 1H), 11,23 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z=328,9 и 330,9 $[M+H-tBu]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 408: трет-бутил-5-(2-бром-4-хлорфенил)-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилат



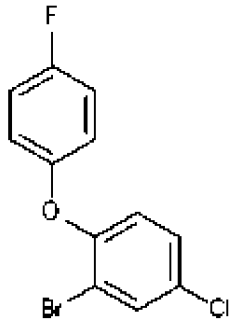
Суспензию трет-бутил-N-[(2-бром-4-хлорфенил)сульфамоил]карбамата (780,0 мг, 2,02 ммоль), карбоната калия (838,59 мг, 6,07 ммоль) и 1,2-дибромэтана (0,52 мл, 6,07 ммоль) в MeCN (7 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 50% с получением трет-бутил-5-(2-бром-4-хлорфенил)-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилата (610 мг, 1,482 ммоль, выход 73,26%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,48 (с, 9H), 3,88 (т, J=6,47 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,47 Гц, 2H), 7,61 (дд, J=8,57, 2,40 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,35 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,94 мин, МС (ИЭР) m/z=354,8 и 356,8 $[M+H-tBu]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 409: трет-бутил-5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилат



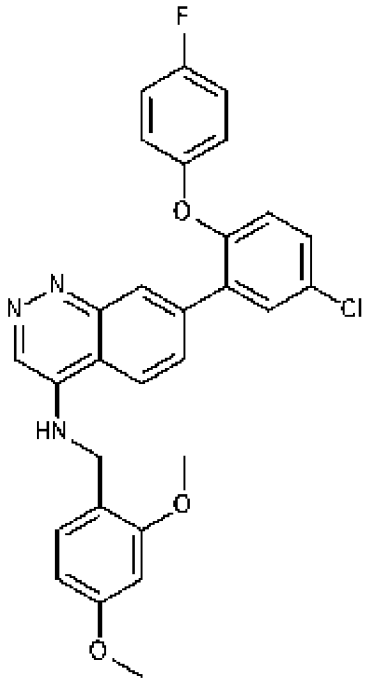
Смесь трет-бутил-5-(2-бром-4-хлорфенил)-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилата (250,0 мг, 0,610 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,38 г, 0,910 ммоль) в 1,4-диоксане (6,1 мл) и водном 2 М растворе карбоната натрия (0,76 мл, 1,52 ммоль) дегазировали в течение 10 мин N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (39,7 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением трет-бутил-5-[4-хлор-2-[4-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]циннолин-7-ил]фенил]-1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-карбоксилата (196 мг, 0,313 ммоль, выход 51,55%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42 (с, 9H), 3,71-3,74 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,53 (д, J=5,97 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,40, 2,38 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,58, 2,54 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,44 Гц, 1H), 7,74-7,78 (м, 2H), 8,04 (т, J=5,97 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,81 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,85 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,87 мин, МС (ИЭР) m/z=626,1 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 410: 2-бром-4-хлор-1-(4-фторфенокси)бензол



Смесь 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (889,68 мг, 4,25 ммоль), 4-фторфенола (500,0 мг, 4,46 ммоль) и карбоната калия (1,23 г, 8,92 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 часа, затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и воду, две фазы разделяли. Органическую фазу трижды промывали солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-Sil силикагель, SNAP 50) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 5% с получением 2-бром-4-хлор-1-(4-фторфенокси)бензола (950 мг, 3,15 ммоль, выход 70,63%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,00-7,09 (м, 3H), 7,19-7,28 (м, 2H), 7,46 (дд, J=8,79, 2,55 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,50 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,42 мин, масса не обнаружена, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

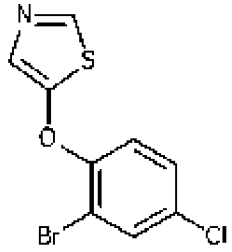
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 411: 7-[5-хлор-2-(4-фторфенокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 2-бром-4-хлор-1-(4-фторфенокси)бензола (300,0 мг, 0,970 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (691,18 мг, 1,64 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (1,93 мл, 3,86

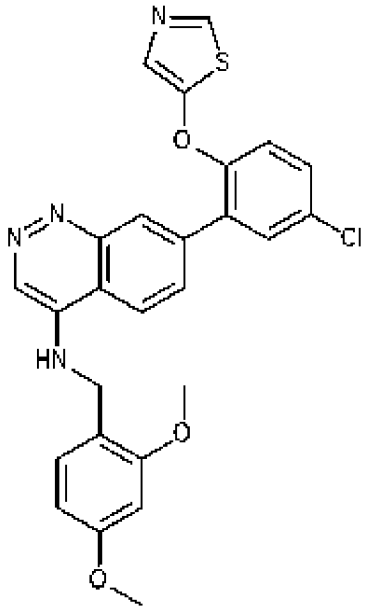
ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл) дегазировали в течение 10 мин в N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (63,09 мг, 0,100 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 2% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(4-фторфенокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (220 мг, 0,426 ммоль, выход 44,18%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,51 (д, J=3,96 Гц, 2H), 6,46 (дд, J=8,38, 2,41 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,39 Гц, 1H), 7,01-7,11 (м, 3H), 7,11-7,22 (м, 3H), 7,51 (дд, J=8,79, 2,65 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,80, 1,86 Гц, 1H), 8,02 (т, J=6,03 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,82 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,95 мин, МС (ИЭР) m/z=516,15 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 412: 5-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазол



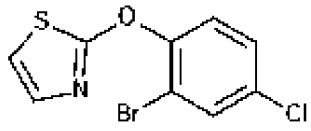
2-Бром-4-хлорфенол (750,0 мг, 3,62 ммоль), оксид меди (I) (52,46 мг, 0,360 ммоль), 5-бромтиазол (592,99 мг, 3,62 ммоль) и карбонат дицезия (2,36 г, 7,23 ммоль) растворяли в ДМСО (12,05 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D NH, 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 35% с получением 5-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазола (537 мг, 1,848 ммоль, выход 51,12%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,26 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,83, 2,54 Гц, 1H), 7,66 (д, J=0,91 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,79 (д, J=0,93 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,19 мин, МС (ИЭР) m/z=289,88 и 291,88 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 413: 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-5-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 5-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазола (150,0 мг, 0,520 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,33 г, 0,770 ммоль) и водного 2 н раствора карбоната натрия (0,83 мл, 1,65 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,199 мл) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (37,49 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение пяти часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-5-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (168 мг, 0,333 ммоль, выход 64,44%) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,51 (д, J=5,99 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,40, 2,41 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,38 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,82 Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,75 (д, J=2,64 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,78, 1,86 Гц, 1H), 8,06 (т, J=6,90 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,78 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,68 (д, J=0,95 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,80 мин, МС (ИЭР) m/z=550,09 $[M+H]^+$.

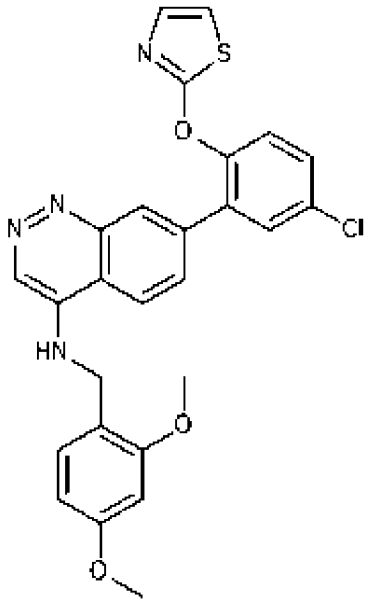
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 414: 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазол



Смесь 2-хлортиазола (273,78 мг, 2,29 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (500 мг, 2,41 ммоль) и карбоната калия (999,35 мг, 7,23 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 часа, затем ее оставляли достигать комнатной температуры. Добавляли EtOAc и воду, две фазы разделяли и органическую фазу промывали 3 раза солевым раствором, фильтровали над гидрофобной фриттой (фазовый разделитель) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH

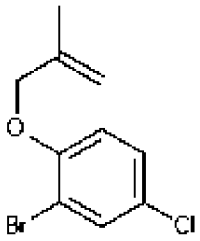
силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 25% с получением 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазола (390 мг, 1,342 ммоль, выход 55,69%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,25 (д, J=3,74 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3,74 Гц, 1H), 7,56-7,58 (м, 2H), 7,95 (дд, J=2,08, 0,71 Гц, 1H) ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,22 мин, МС (ИЭР) m/z=289,88 и 291,88 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 415: 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



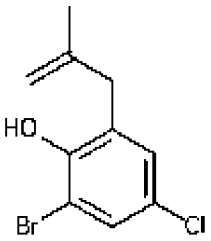
Смесь 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазола (150,0 мг, 0,520 ммоль), N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (369,74 мг, 0,880 ммоль) и 2 н водного раствора карбоната натрия (0,77 мл, 1,55 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33,75 мг, 0,050 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 55) с элюированием градиентом MeOH в DCM от 0% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (171 мг, 0,339 ммоль, выход 65,59%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,50 (д, J=5,84 Гц, 2H), 6,47 (дд, J=8,38, 2,36 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,36 Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 3H), 7,57 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,71, 2,61 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,75, 1,87 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,54 Гц, 1H), 8,05 (т, J=5,98 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=505,14 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 416: 2-бром-4-хлор-1-(2-метилпроп-2-енокси)бензол



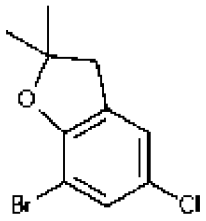
Суспензию 3-бром-2-метил-1-пропена (0,35 мл, 3,47 ммоль), 2-бром-4-хлорфенола (600,0 мг, 2,89 ммоль) и карбоната калия (599,61 мг, 4,34 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 50°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 40% с получением 2-бром-4-хлор-1-(2-метилпроп-2-енокси)бензола (736 мг, 2,814 ммоль, выход 97,3%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,79 (с, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,94-5,02 (м, 1H), 5,08-5,17 (м, 1H), 7,13 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,86, 2,59 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,55 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,41 мин., МС (ИЭР) m/z=260,97 и 262,97 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 417: 2-бром-4-хлор-6-(2-метилпроп-2-енил)фенол



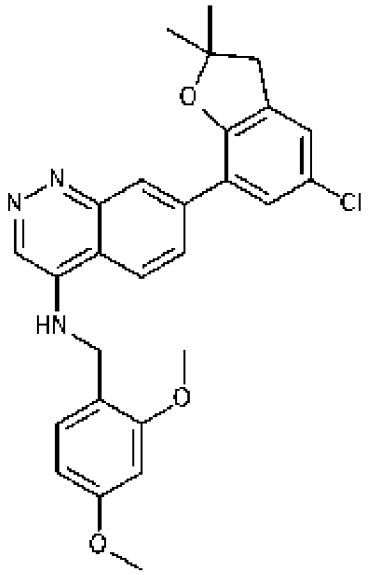
Раствор 2-бром-4-хлор-1-(2-метилпроп-2-енокси)бензола (686,0 мг, 2,62 ммоль) в DMF (13 мл) перемешивали под микроволновым облучением в течение десяти минут при 250°C в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D, 25 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 10% с получением 2-бром-4-хлор-6-(2-метилпроп-2-енил)фенола (353 мг, 1,35 ммоль, выход 51,46%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,67 (т, J=1,06 Гц, 3H), 3,33 (с, 2H), 4,58-4,61 (м, 1H), 4,79-4,81 (м, 1H), 7,10 (д, J=2,62 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,64 Гц, 1H), 9,30 (ушир. с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,32 мин., МС (ИЭР) m/z=259,01 и 261,01 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 418: 7-бром-5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофуран



Суспензию 2-бром-4-хлор-6-(2-метилпроп-2-енил)фенола (300,0 мг, 1,15 ммоль) и 4-толуолсульфоновой кислоты (19,75 мг, 0,110 ммоль) в хлороформе (6 мл) перемешивали при 50°C всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D NH, 28 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 1% до 10% с получением 7-бром-5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофурана (295 мг, 1,128 ммоль, выход 98,08%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (с, 6H), 3,14 (с, 2H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,35 мин, МС (ИЭР) m/z продукта не наблюдалось из-за слабой ионизации.

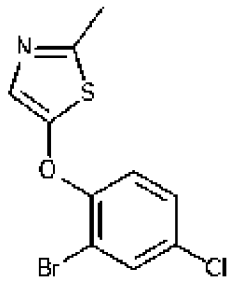
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 419: 7-(5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 7-бром-5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофурана (150,0 мг, 0,570 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,36 г, 0,860 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5,735 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (0,92 мл, 1,84 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (37,49 мг, 0,060 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-(5-хлор-2,2-диметил-3H-1-бензофуран-7-ил)-N-[(2,4-

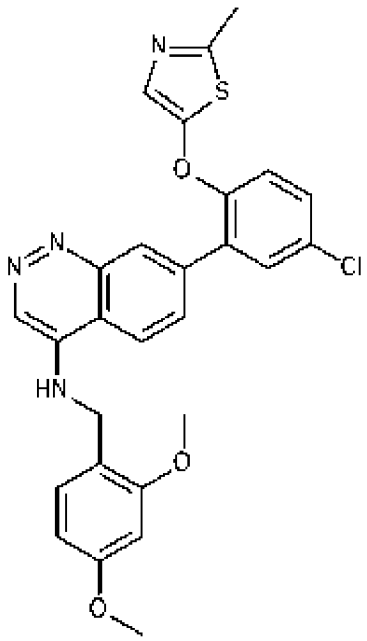
диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (151 мг, 0,317 ммоль, выход 55,32%) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,51 (с, 6H), 3,13 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,52 (д, J=5,86 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=8,38, 2,40 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,57 (д, J=2,28 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,89, 1,89 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,99 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,86 Гц, 1H), 8,47 (д, J=1,89 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z=476,18 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 420: 5-(2-бром-4-хлорфенокси)-1,3-тиазол



2-Бром-4-хлорфенол (1,0 г, 4,82 ммоль), карбонат калия (666,23 мг, 4,82 ммоль) и 5-бром-2-метилтиазол (944,11 мг, 5,3 ммоль) суспендировали в ДМСО (9,641 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (Sfar D NH, 55 г) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 0% до 35% с получением 5-(2-бром-4-хлор-фенокси)-2-метилтиазола (108 мг, 0,355 ммоль, выход 7,356%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,58 (с, 3H), 7,21 (д, J=8,88 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,48 (дд, J=8,86, 2,53 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,53 Гц, 1H). ЖХ-МС (способ A): в. у. 1,27 мин, МС (ИЭР) m/z=305,95 и 307,95 $[M+H]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 421: 7-[5-хлор-2-(2-метилтиазол-5-ил)окси-фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амин



Смесь 5-(2-бром-4-хлор-фенокси)-2-метилтиазола (108,0 мг, 0,350 ммоль) и N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-4-амина (0,22 г, 0,530 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3,743 мл) и водном 2 н растворе карбоната натрия (120,26 мг, 1,13 ммоль) дегазировали в течение 10 минут N_2. Затем добавляли [1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (23,18 мг, 0,040 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение шести часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (KP-NH силикагель, SNAP 28) с элюированием градиентом EtOAc в циклогексане от 10% до 100% с получением 7-[5-хлор-2-(2-метилтиазол-5-ил)окси-фенил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]циннолин-4-амина (125 мг, 0,241 ммоль, выход 67,92%) в виде желтого порошка. ЖХ-МС (способ A): в. у. 0,82 мин, МС (ИЭР) m/z=519,21 $[M+H]^+$.

Пример 173: Общая процедура превращения соединений примера в их кислотные соли (подходит для образования, например, соли метансульфоновой кислоты, соли этансульфоновой кислоты и соли малеиновой кислоты).

Безводную кислоту (1,16 ммоль) добавляли к перемешанному раствору соединения примера (1,16 ммоль) в MeOH (15 мл) и MeCN (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь выпаривали в вакууме с получением соответствующей кислой соли.

Пример 174 Анализы приведенных в качестве примера соединений

Гемолиз in vitro в сенсибилизированных RBC

Система комплемента представляет собой группу белков, которые при активации приводят к лизису клеток-мишеней и способствуют фагоцитозу посредством опсонизации. Отдельные компоненты комплемента могут быть определены количественно; тем не менее, это не дает никакой информации об активности пути. С помощью анализа гемолиза in vitro проверяли функциональную способность компонентов сывороточного комплемента классического пути лизировать овечьи эритроциты (RBC),

предварительно покрытые кроличьим антителом против овечьих эритроцитов (гемолизином). Если покрытые антителами RBC инкубированы с тестируемой сывороткой, активируется классический путь комплемента и возникает гемолиз (Costabile M. Measuring the 50% Haemolytic Complement (CH50) Activity of Serum. (**2010**) Journal of Visualized Experiments. 37:1-3). Если компонент комплемента ингибирован, гемолиз будет ингибирован. Гемолиз in vitro сенсибилизированных эритроцитов может быть вызван сывороткой человека (Complement Technology, № кат. NHS или Tebu-Bio, № кат. IPLA-SER), сывороткой крысы (Sprague-Dawley, полученная самостоятельно или Tebu-Bio, № кат. IRT-COMPL), сывороткой яванских макак (полученная самостоятельно) или другой сывороткой/источником животного происхождения, как указано в конкретном эксперименте.

Сенсибилизация эритроцитов овец

1 мл упакованных овечьих эритроцитов («RBC», 100 упаковок от Tebu-bio, № кат. IC100-0210) повторно суспендировали в 40 мл DPBS (Sigma, № кат. D8537) и центрифугировали при 500 г в течение 10 мин (1800 об/мин, комнатная температура, к. т.). Сурнатант аспирировали, а RBC промывали еще 2-3 раза, пока сурнатант не стал прозрачным. RBC повторно суспендировали в 20 мл DPBS и сенсибилизировали 1 мкл 0,005% гемолизина (Complement Technology, № кат. гемолизин) в течение 30 мин при 37°C при осторожном встряхивании. Сенсибилизированные RBC (sRBC) центрифугировали, как и раньше, и повторно суспендировали в буфере Hepes с желатином (GHB: 5 мМ Hepes, pH 7,4, 71 мМ NaCl, 2,5% глюкоза, 0,1% желатин) и промывали 2-3 раза, пока сурнатант не стал прозрачным. Сенсибилизированные RBC можно хранить при 4°C, и их следует использовать в течение 1 недели.

Анализ гемолиза in vitro

Испытуемые исходные растворы последовательно разводили 1:3 или 1:4 или, при необходимости, ДМСО, 11-точечными кривыми, в 384-луночном планшете с соединением. Нафамостат представляет собой эталонный контроль. Аналитический планшет подготавливали путем копирования 1,5 мкл из планшета с соединением в 384-луночный аналитический планшет PP (Greiner 781280).

Высокие контроли представляют собой лунки без ингибирования (ДМСО), низкие контроли представляют собой GHBE, полученные с 10 мМ конечной ЭДТА. 100% гемолиз получали при использовании воды вместо сыворотки, и он является контролем плотности клеток.

Стимул состоит из 1% сыворотки в концентрации 2x, и его готовили в таком же GHB, как и 25 мкл/лунка. В день эксперимента sRBC однократно промывали в GHB и необходимое количество суспендировали в виде 400 мк/мл жизнеспособных клеток (Beckman Coulter, ViCell XR), что составляло 2x конечной концентрации для анализа. 2x Ca^{++} и Mg^{++} входит в суспензию sRBC (конечные концентрации для анализа 0,15 мМ $CaCl_2$ и 0,5 мМ $MgCl_2$).

Анализ начинали с добавления 25 мкл sRBC к 1,5 мкл разведения соединения и 25

мкл сыворотки. Затем планшет инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Реакцию завершали центрифугированием планшета при 1200 об/мин в течение 2 мин. Супернатант переносили в прозрачный 384-луночный планшет с помощью прибора Biomek (Beckman-Coulter). Гемолиз оценивали количественно путем измерения абсорбции при 415 нм с помощью планшетного ридера ClarioStar (BMG).

Испытание соединений в ферментативном анализе C1s

C1s представляет собой сериновую протеазу; ее ферментативную активность измеряли in vitro путем гидролиза синтетического субстрата YLGR-Rh110-dPro (Kerr FK, O'Brien G, Quinsey NS, Whisstock JC, Boyd S, de la Banda MG, Kaiserman D, Matthews AY, Bird PI, Pike RN. Elucidation of the substrate specificity of the C1s protease of the classical complement pathway. J. Biol. Chem. (**2005**) 280, 39510-39514). Фермент расщеплял субстрат с высвобождением Rh110, что обладает высокой флуоресцентностью. Ингибиторы C1s препятствуют гидролизу субстрата, тем самым приводя к снижению сигнала. Данные представлены в виде pIC50, отрицательного логарифма концентрации соединения, при которой активность фермента ингибируется на 50%.

Ферментативный анализ C1s проводили с использованием человеческого белка C1s (Complement Technologies, A104 (примеры 2, 9 и 11) или R&D Systems, 2060-SE (все остальные примеры)). Композиция буфера для анализа: 50 мМ HEPES pH 7,5 (Sigma, H3375), 150 мМ NaCl (Sigma, S7653), 0,2% PEG 8000 (VWR, AA43443-22), 0,01% Pluronic F127 (Sigma, P2243). В день проведения эксперимента в свежий буфер добавляли 0,1 мг/мл БСА (Sigma, B4287). Испытуемые исходные растворы последовательно разводили 1:3 или 1:4 или 1:5 ДМСО, 11-точечными кривыми, в 384-луночном планшете с соединением. Кривая концентрации нафамостата всегда включена в планшет для анализа в качестве эталонного контроля.

Планшет для анализа подготавливали диспергированием 0,25 мкл из планшета с соединением в 384-луночный черный планшет для анализа (планшет для анализа, Greiner Fluotrac 200, 781076, VWR 736-0140). Высокие контроли готовили диспергированием в 0,25 мкл ДМСО в колонке 23, строки AH или AP, а низкие контроли с 0,25 мкл 0,1 мкМ нафамостата. Раствор C1s готовили как 2x от конечной концентрации анализа (конечная концентрация 2,5 нМ для R&D Systems 2060-SE или 5 нМ Complement Technologies A104, соответственно). Субстрат YLGR-Rh110-dPro готовили как 2x от конечной концентрации анализа 20 мкМ. 5 мкл/лунка 2x раствора фермента диспергировали и предварительно инкубировали в течение 15 мин с соединениями. Затем ферментативную реакцию начинали с 5 мкл/лунка раствора субстрата 2x. Планшет инкубировали в течение 60 мин при к. т. в темноте и измеряли флуоресценцию (ex 485/ em 535 нм) с помощью Envision (PerkinElmer) или эквивалентного прибора.

Таблица 1. Значения hC1s pIC50 для приведенных в качестве примера соединений.

№	**hC1s pIC50**	**№**	**hC1s pIC50**	**№**	**hC1s pIC50**
1	8,93	58	8,47	117	9,15

№	hC1s pIC50	№	hC1s pIC50	№	hC1s pIC50
2	8,20	59	8,49	118	8,96
4	8,82	61	8,17	119	9,19
5	9,23	62	7,54	120	7,95
7	9,05	63	8,67	121	8,31
8	8,51	64	7,82	122	8,93
9	6,29	65	7,24	123	9,07
10	8,16	66	7,76	124	8,12
11	6,67	67	7,77	125	8,49
12	8,09	68	6,89	126	8,22
13	7,43	70	8,42	127	7,88
14	7,85	71	8,53	128	9,26
15	8,77	72	8,99	129	5,16
16	8,32	73	9,04	130	7,17
17	8,76	74	8,71	131	9,21
18	8,26	75	6,65	134	8,68
19	8,87	76	8,54	137	8,55
20	8,00	79	9,05	138	8,79
22	6,57	80	6,21	139	<4,6
23	6,44	81	8,34	142	8,93
25	8,77	82	9,24	143	7,24
26	8,66	83	8,34	144	7,18
28	8,75	84	7,93	145	8,51
29	8,72	87	4,95	146	8,28
30	8,69	88	8,24	147	8,38
31	7,82	89	8,23	148	8,64
32	8,33	91	8,79	149	9,22
34	8,99	92	7,76	150	7,30
35	8,57	93	9,00	152	8,51
36	8,72	94	8,72	153	8,78
37	8,80	95	8,45	154	8,75
38	8,98	97	7,93	155	8,41
39	8,88	98	9,06	156	7,26
40	8,99	99	8,81	157	9,03

№	hC1s pIC50	№	hC1s pIC50	№	hC1s pIC50
41	8,92	100	9,11	158	<4,6
42	8,86	104	9,07	159	8,90
43	9,00	105	8,95	160	<4,6
44	9,09	106	8,99	161	<4,6
45	9,25	107	9,00	162	<4,6
46	8,13	108	8,73	163	8,98
47	7,12	109	6,06	164	7,90
48	8,39	110	9,18	165	8,13
49	8,72	111	7,76	167	8,78
50	9,05	112	9,11	168	8,88
51	9,14	114	8,98	169	8,84
55	8,18	115	9,10	170	8,97
56	8,23	116	8,65	171	8,89
57	8,83				

Включение посредством ссылки

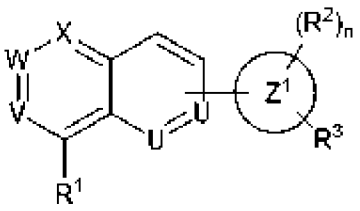
Все публикации и патенты, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были явно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

Эквиваленты

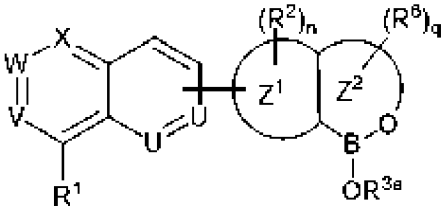
Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления данного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты данного изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники после ознакомления с этим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем данного изобретения должен определяться ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I или II:



(I) или



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой водород, галоген, амино, гидроксил, алкокси или алкилтио;

каждый V и W независимо представляет собой CR^a или N;

каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио или алкил;

X представляет собой CR^b или N;

R^b представляет собой водород, галоген, нитро, циано, амино, гидроксил, алкокси, алкилтио, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый U независимо представляет собой N или CR^c;

каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

кольцо Z^1 представляет собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил;

кольцо Z^2 представляет собой пяти- или шестичленный гетероцикл;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин,

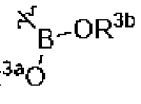
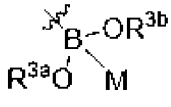
галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфомочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила;

n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет валентность;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, оксо, карбоксил, алкокси, алкилтио, ацил, амидино, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный карбоксиэфир, гуанидин, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, имино, оксим, фосфонат, диалкилфосфиноксид, сульфонил, сульфонамидо, сульфомочевину, сульфинил, сульфиновую кислоту, сульфоновую кислоту, тиоцианат, тиокарбонил, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или любые два R^6 вместе с промежуточным(и) атомом(ами) углерода, к которым он(и) присоединен(ы), объединены с образованием

карбоцикла или гетероцикла;

q представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-4, как позволяет валентность;

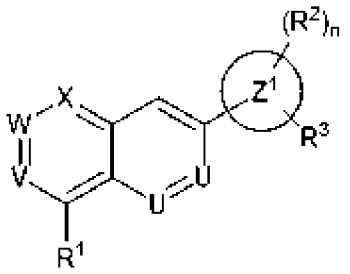
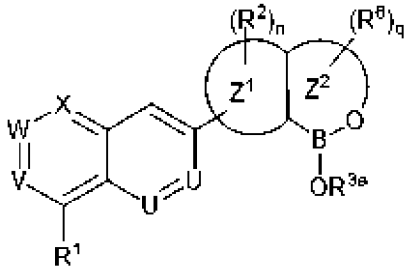
R^3 представляет собой  или  ;

M представляет собой $N(R^8)_3$, $N(R^8)_2$, OR^8 или SR^8;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, алкил, ацил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом бора и двумя промежуточными атомами кислорода, которые разделяют их, объединены с образованием моноциклического или полициклического гетероциклила; или R^{3a}, R^{3b} и M вместе с атомом бора и промежуточными атомами кислорода объединены с образованием полициклического гетероцикла.

2. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой I-a или II-a:


(I-a) или

(II-a).

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой гидроксил или C_{1-3} алкокси.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой амино.

5. Соединение по п. 4, где R^1 представляет собой $-NH_2$ или $-NHCH_3$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, алкилтио, фосфонат, диалкилфосфиноксид, алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арила или 5- или 6-членного гетероарила.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, диалкилфосфиноксид, галогеналкил, сульфонил, алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероаралкил или гетероарил.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, алкокси, диалкилфосфиноксид, алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероаралкил или гетероарил.

9. Соединение по любому из пп. 1-5, где:

каждый R^2 независимо представляет собой -F, циано, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(H)C(O)R^4$, $-OCF_3$, $-OCH_2C(O)N(R^4)_2$, $-O(CH_2CH_2O)_rR^4$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, циклопропил, тетрагидропиранил, 1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолинил или пиридинил; где

R^4 представляет собой алкил, алкенил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или два R^4 вместе с атомом азота образуют 5-6-членный гетероцикл; и

r представляет собой целое число, выбранное из 1-6.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, где:

каждый R^2 независимо представляет собой -F, циано, $-N(H)C(O)R^4$, $-OCF_3$, $-OCH_2C(O)N(R^4)_2$, $-O(CH_2CH_2O)_rR^4$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, циклопропил, тетрагидропиранил, 1,1-диоксо-1,2,5-тиадиазолинил или пиридинил; где

R^4 представляет собой алкил, алкенил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

r представляет собой целое число, выбранное из 1-6.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где каждый R^2 независимо замещен дейтерием.

12. Соединение по любому из пп. 1-5, где два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного карбоцикла, 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного арильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца.

13. Соединение по п. 12, где два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца.

14. Соединение по п. 13, где 5- или 6-членное гетероарильное кольцо представляет собой фуран, пиразол, индазол или оксазол.

15. Соединение по п. 12, где два смежные R^2 вместе с промежуточными атомами углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероцикла.

16. Соединение по п. 15, где 5- или 6-членный гетероцикл представляет собой тетрагидрофуран или тетрагидропиран.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, амино, гидроксил, алкокси или алкил.

18. Соединение по п. 17, где R^a представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^b представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил.

20. Соединение по п. 19, где R^b представляет собой водород, C_1-C_3 алкил или циклопропил, предпочтительно метил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген или алкил.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где один из V, W и X представляет собой N.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где два из V, W и X представляют собой N.

24. Соединение по п. 21, где W и X представляют собой N, и V представляет собой CR^a.

25. Соединение по п. 24, где R^a представляет собой водород.

26. Соединение по п. 23, где V и W представляют собой N, и X представляет собой CR^b.

27. Соединение по п. 26, где R^b представляет собой метил.

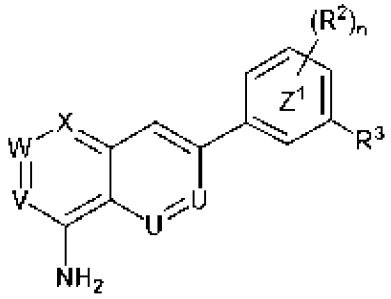
28. Соединение по любому из пп. 1-27, где U представляет собой CR^c.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^c представляет собой водород, F, метил, метокси или Cl.

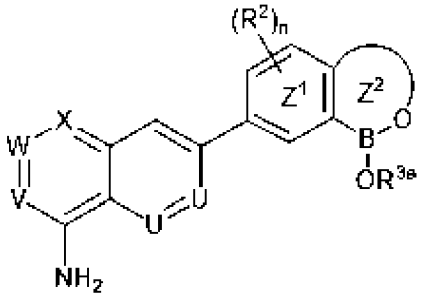
30. Соединение по любому из пп. 1-29, где кольцо Z^1 представляет собой фенил или пяти- или шестичленный гетероарил.

31. Соединение по п. 30, где кольцо Z^1 представляет собой фенил.

32. Соединение по п. 31, где соединение представлено формулой I-b или II-b:



(I-b) или



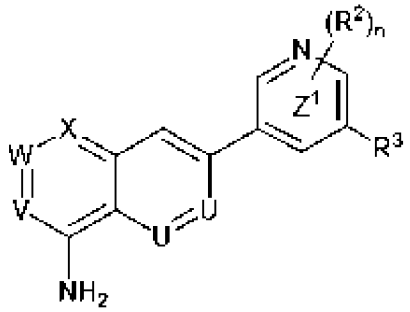
(II-b).

33. Соединение по п. 30, где кольцо Z^1 представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил.

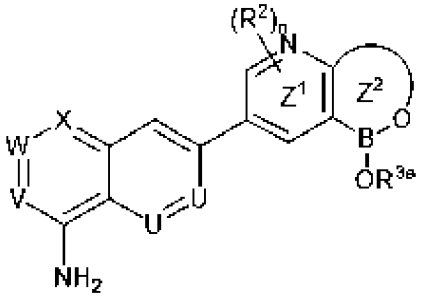
34. Соединение по п. 33, где кольцо Z^1 представляет собой пиразолил.

35. Соединение по п. 33, где кольцо Z^1 представляет собой пиридинил.

36. Соединение по п. 35, где соединение представляет собой соединение, представленное формулой I-c или II-c:



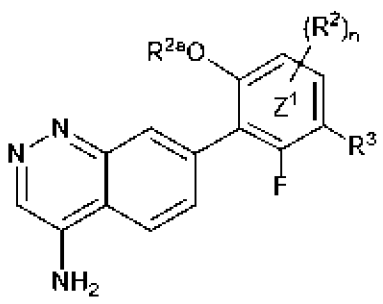
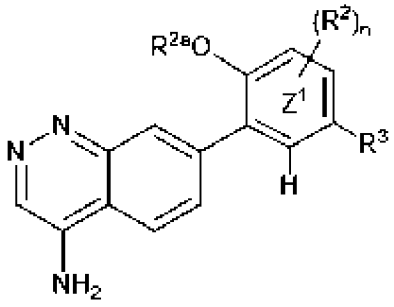
(I-c) или



(II-c).

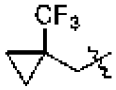
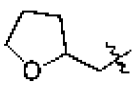
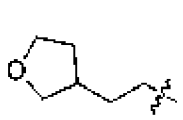
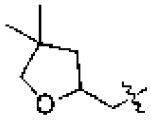
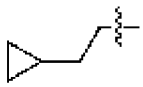
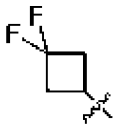
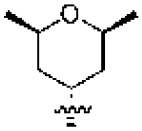
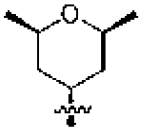
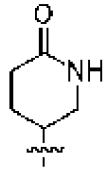
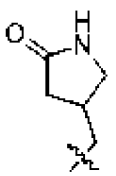
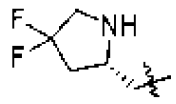
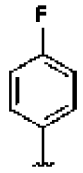
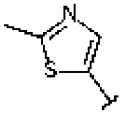
37. Соединение по любому из пп. 1-36, где соединение представлено формулой I, I-a, I-b или I-c.

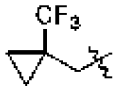
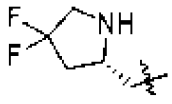
38. Соединение по п. 36, где соединение представлено формулой I-c-1 или I-c-2:

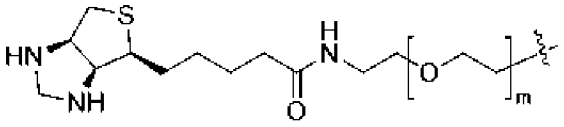
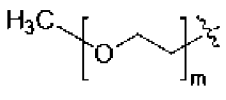



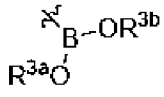
(I-c-1) или (I-c-2),

где R^{2a} представляет собой алкил, аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил.

39. Соединение по п. 38, где R^{2a} представляет собой метил, дифторметил, -CF_2CHF_2, -$CHFCF_3$, -CH_2CF_3, -$(CH_2CH_2O)_2CH_3$,  ,  , ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , , , или  .

40. Соединение по п. 38, где R^{2a} представляет собой метил, дифторметил,  , , , или  .

41. Соединение по п. 38, где R^{2a} представляет собой  или  , где m представляет собой целое число от 2 до 6.

42. Соединение по любому из пп. 37-41, где R^3 представляет собой  .

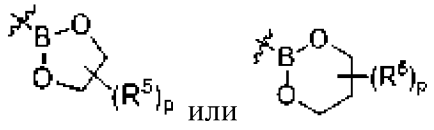
43. Соединение по п. 42, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, алкил, ацил, алкенил, алкинил, аралкил, гетероаралкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил.

44. Соединение по п. 42, где R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород.

45. Соединение по п. 42, где R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом бора и двумя промежуточными атомами кислорода, которые их разделяют, объединены таким образом,

что R^3 представляет собой гетероциклил.

46. Соединение по п. 45, где R^3 представляет собой

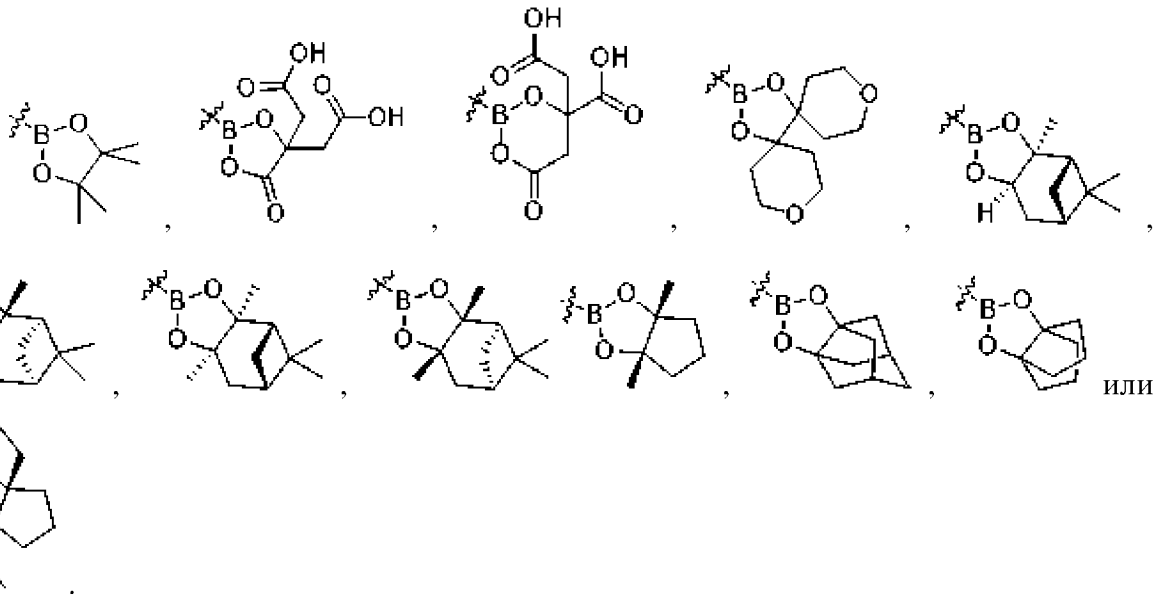
 или ,

где:

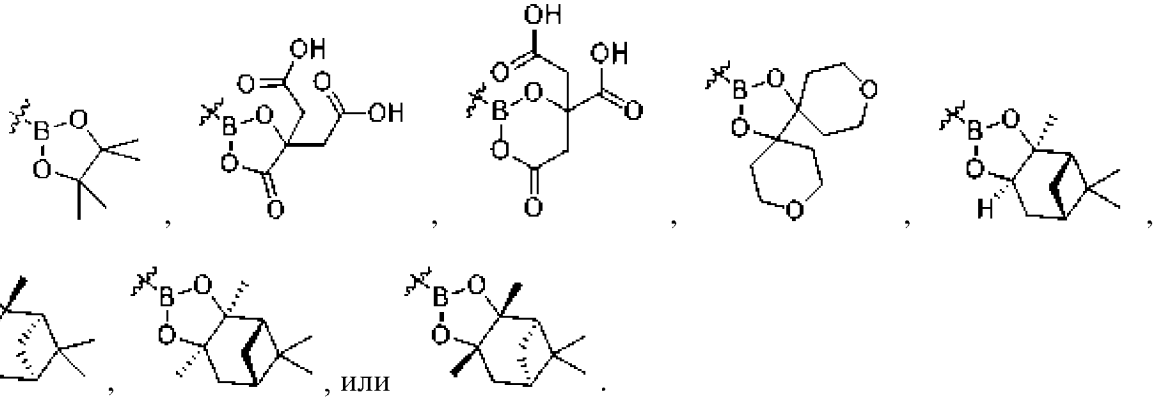
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, нитро, циано, амино, ациламино, амидо, гидроксил, оксо, карбокси, алкокси, алкилтио, алкил (например, карбоксиметил), аралкил, гетероаралкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или любые два R^5 независимо вместе с промежуточным(и) атомом(ами) углерода, к которым они присоединены, объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла; и

p представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1-6, как позволяет валентность.

47. Соединение по п. 46, где R^3 представляет собой

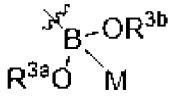


48. Соединение по п. 47, где R^3 представляет собой



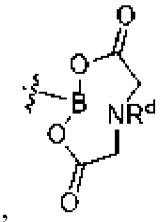
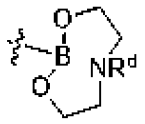
49. Соединение по любому из пп. 37-41, где

R^3 представляет собой


; и

R^{3a}, R^{3b} и M вместе с атомом бора и промежуточными атомами объединены таким образом, что R^3 представляет собой полициклический гетероцикл.

50. Соединение по п. 49, где R^3 представляет собой

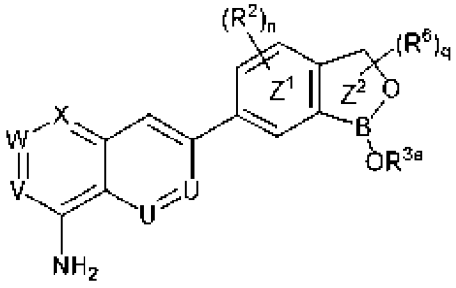
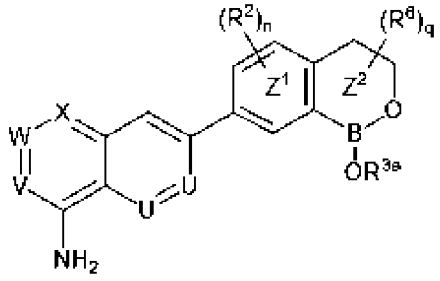

, или 
, где R^d представляет собой H или C_1-C_4 алкил.

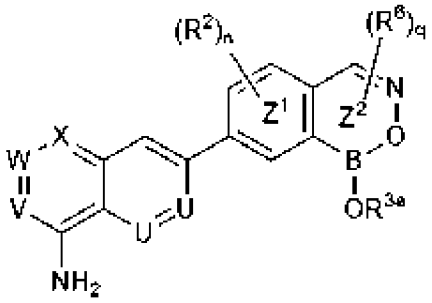
51. Соединение по п. 50, где R^d представляет собой H или метил.

52. Соединение по п. 50, где R^d представляет собой H.

53. Соединение по любому из пп. 1-36, где соединение представлено формулой II, II-a, II-b или II-c.

54. Соединение по п. 32, где соединение представлено формулой II-b-1,II-b-2 или II-b-3:

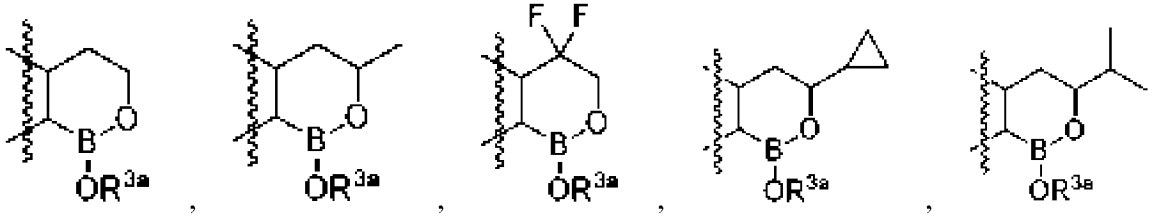

(II-b-1), 
(II-b-2)

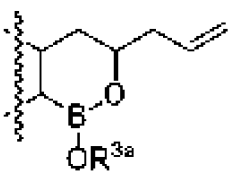
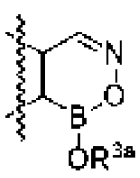
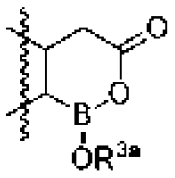

или (II-b-3).

55. Соединение по п. 54, где каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил, карбоциклил, аллил или оксо.

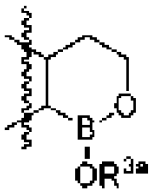
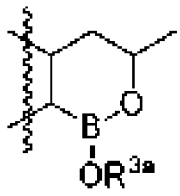
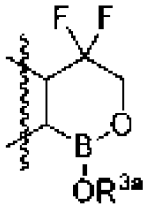
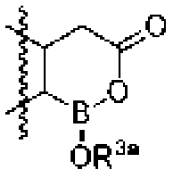
56. Соединение по п. 54, где каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил или оксо.

57. Соединение по п. 54, где кольцо Z^2 представляет собой





или

.

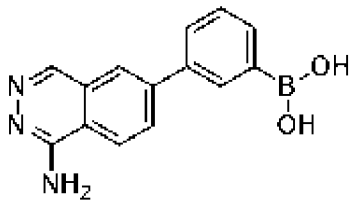
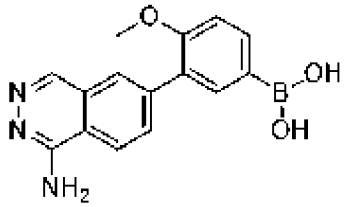
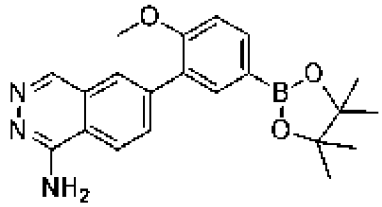
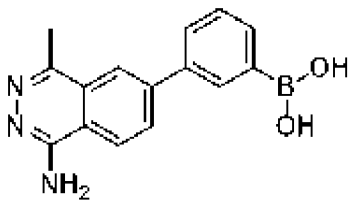
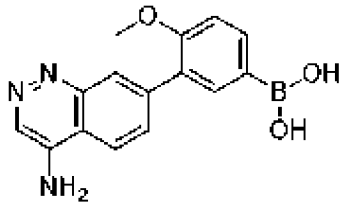
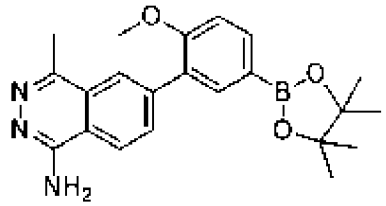
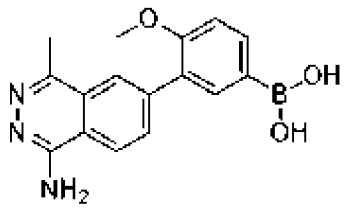
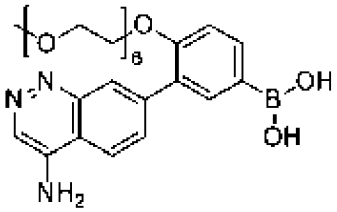
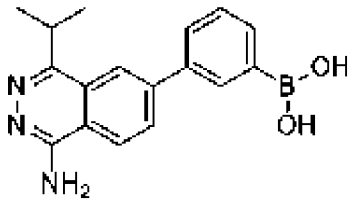
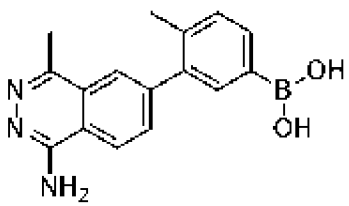
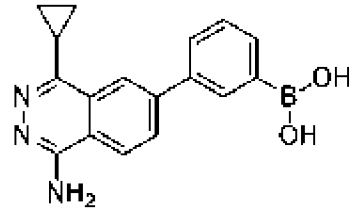
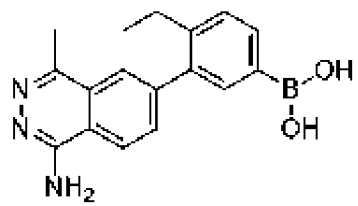
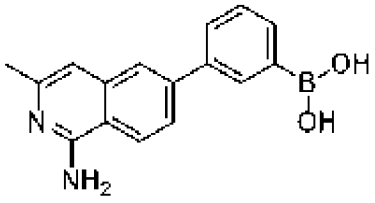
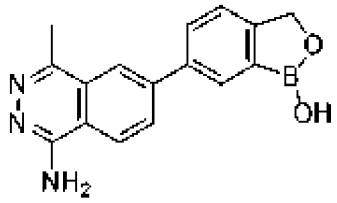
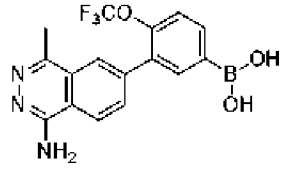
58. Соединение по п. 54, где кольцо Z^2 представляет собой

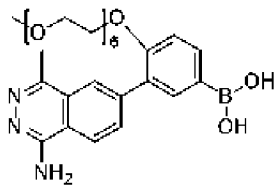
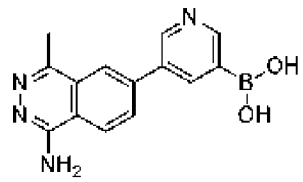
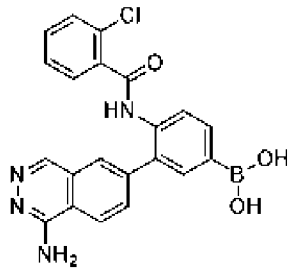
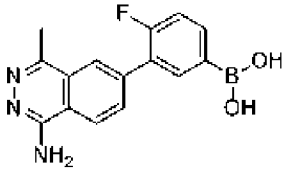
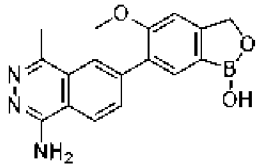
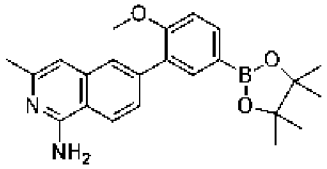
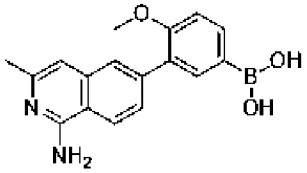
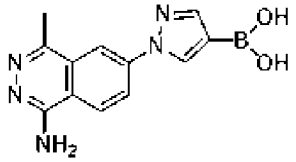
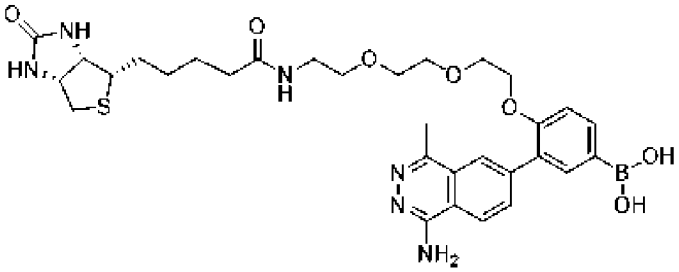
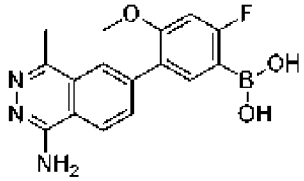
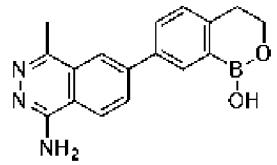
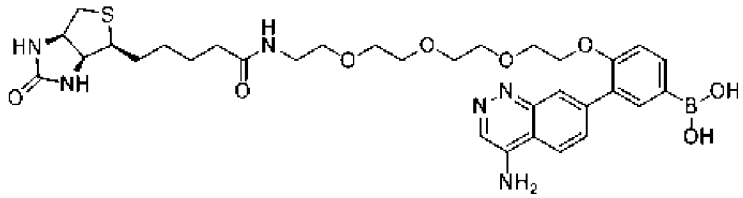
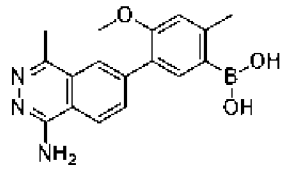
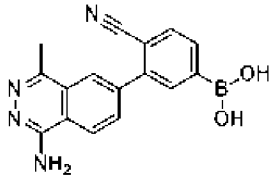
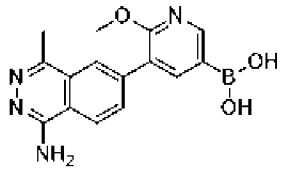
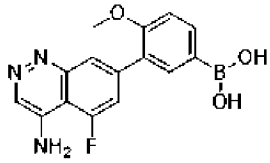
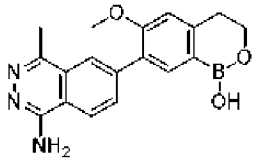
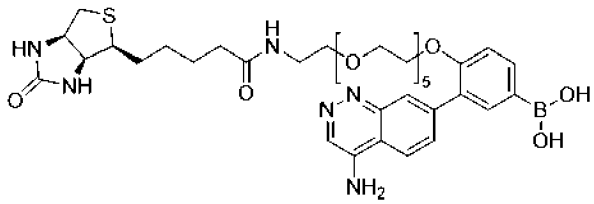
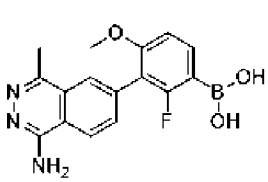
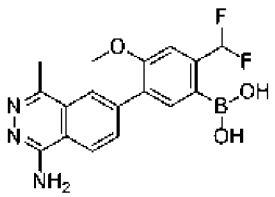
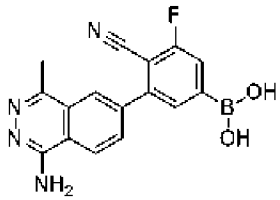
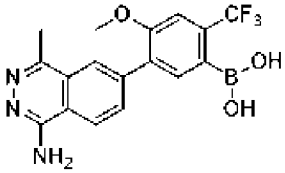
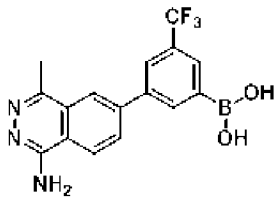
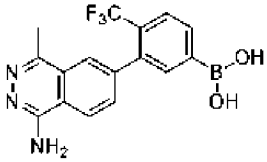

,

,

или

.

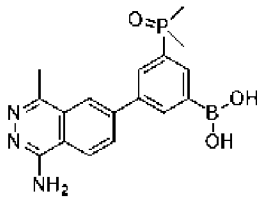
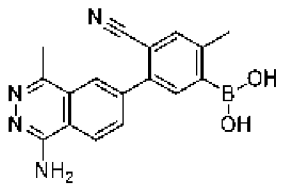
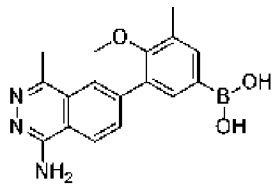
59. Соединение по любому из пп. 53-58, где R^{3a} представляет собой водород.

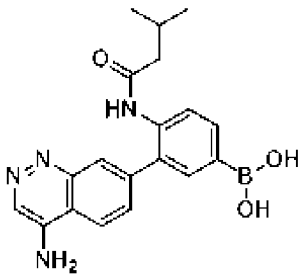
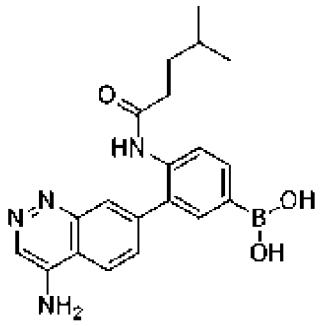
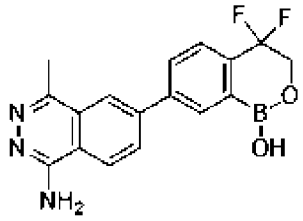
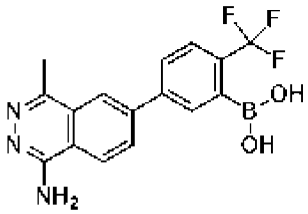
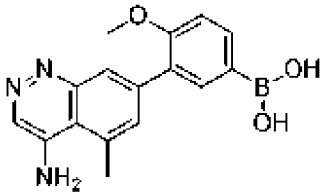
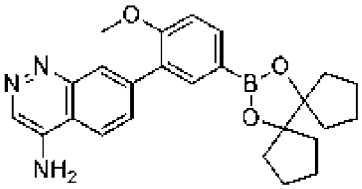
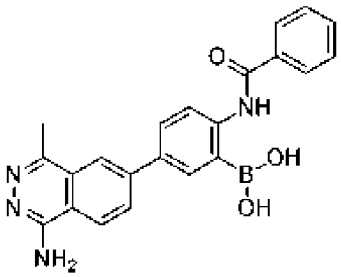
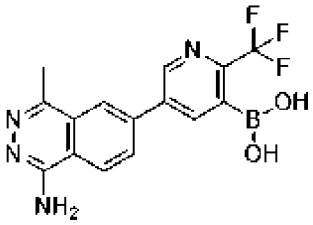
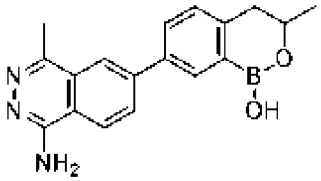
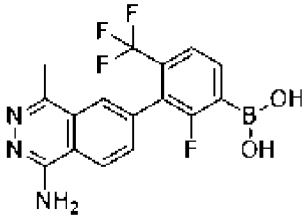
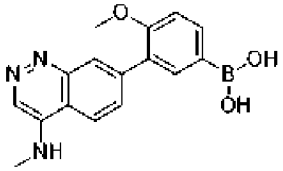
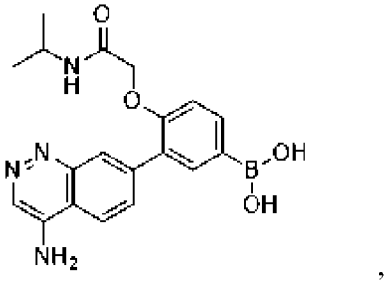
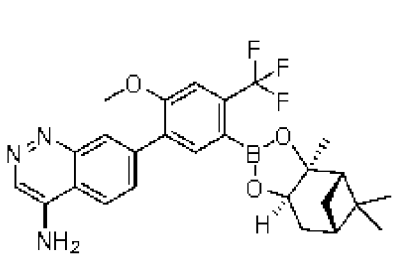
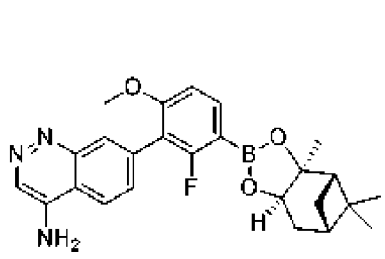
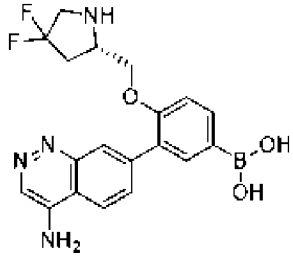
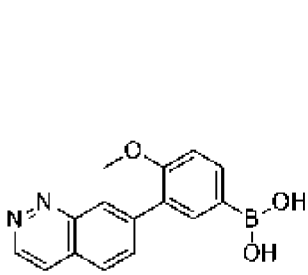
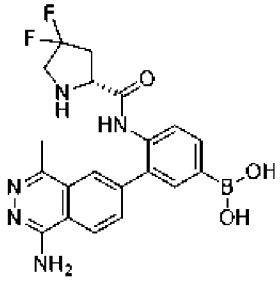
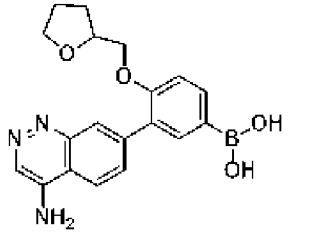
60. Соединение по любому из пп. 53-58, где R^{3a} представляет собой метил.

61. Соединение по любому из пп. 1-58, где соединение выбрано из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

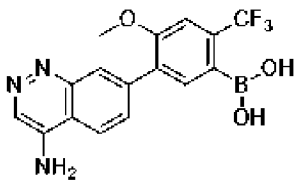
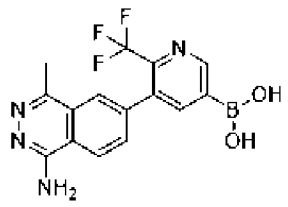
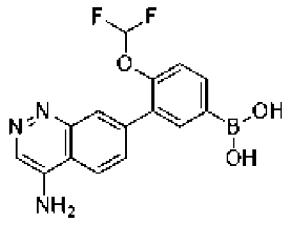
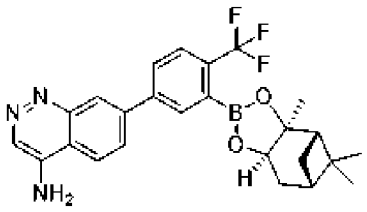
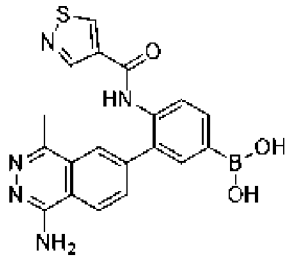
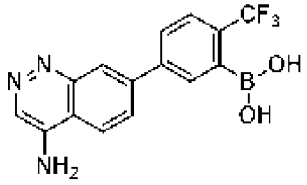
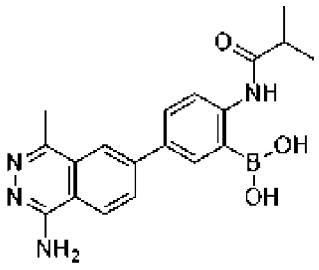
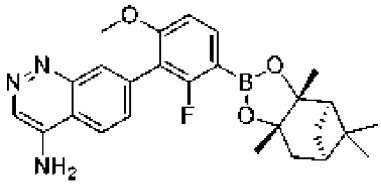
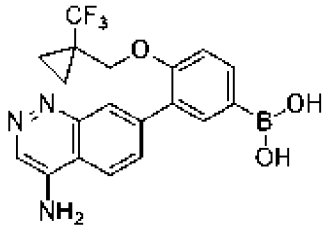
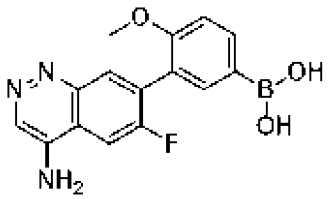
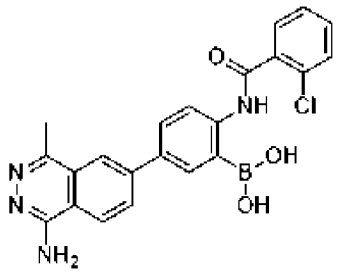
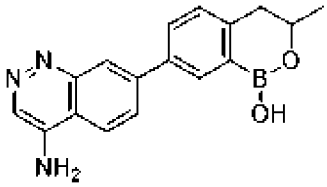
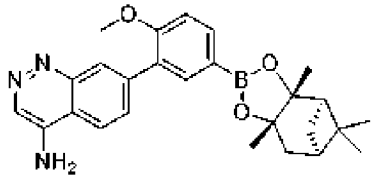
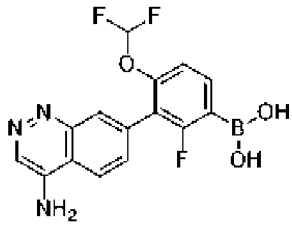
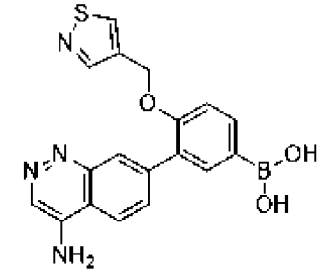
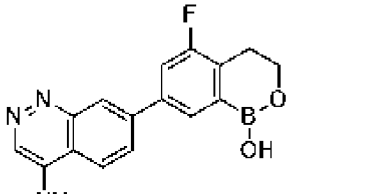

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

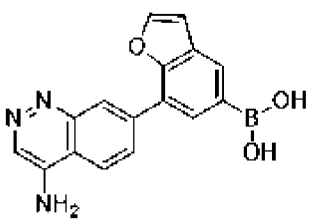
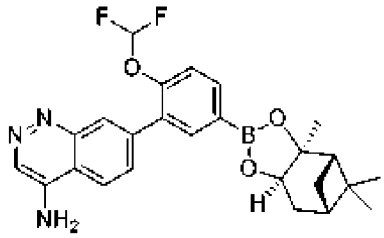
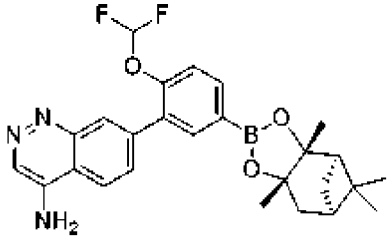
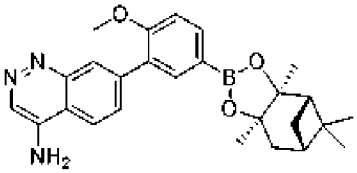
,

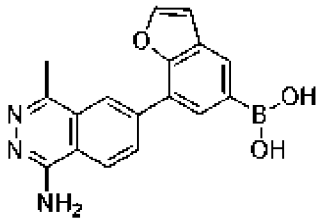
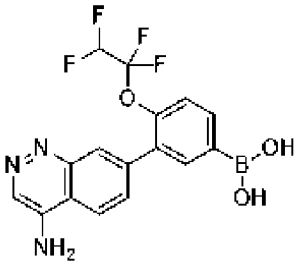
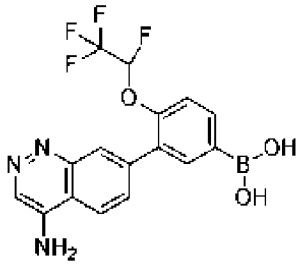
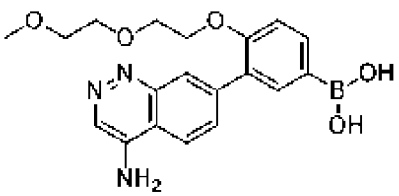
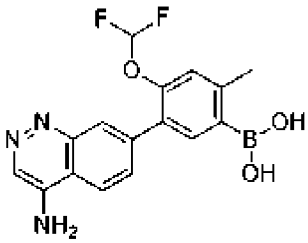
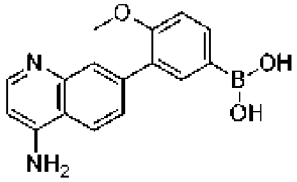
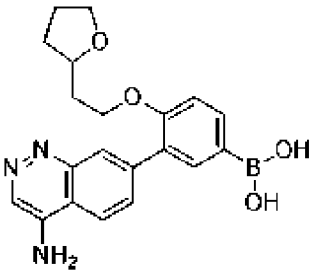
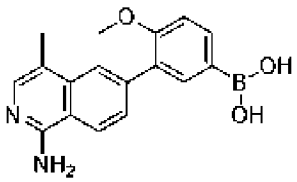
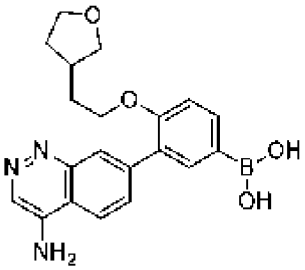
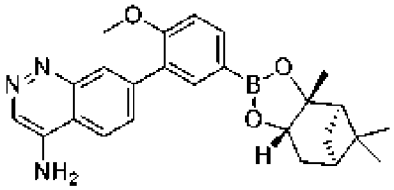
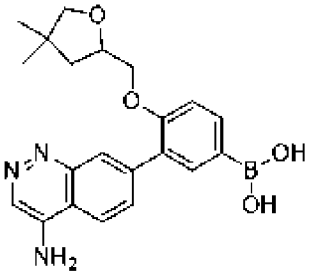
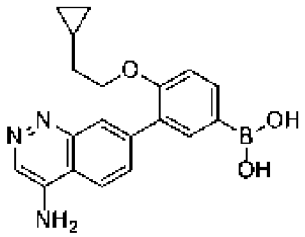
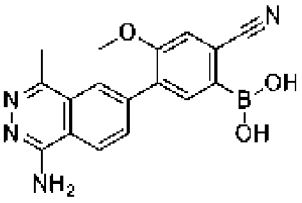
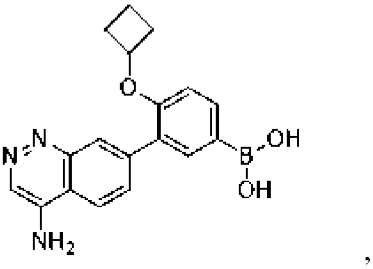
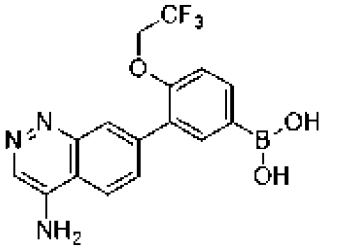
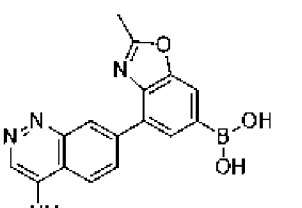
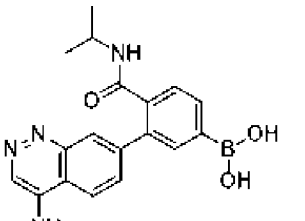
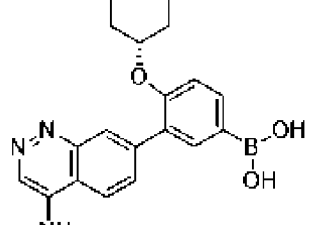
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

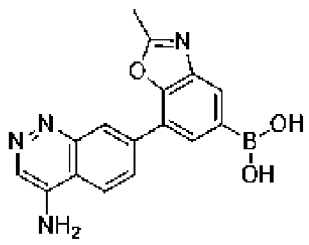
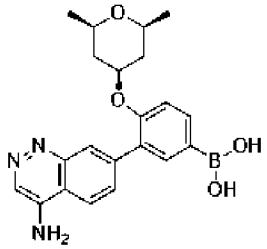
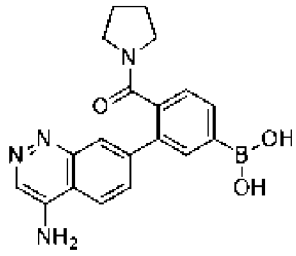
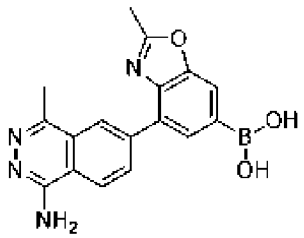
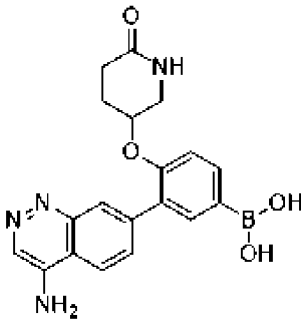
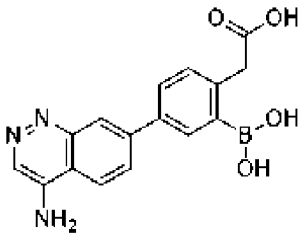
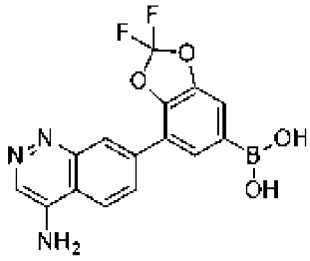
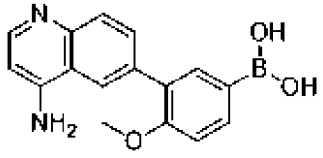
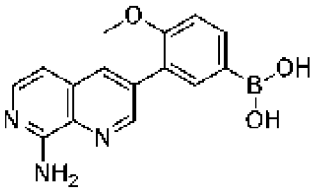
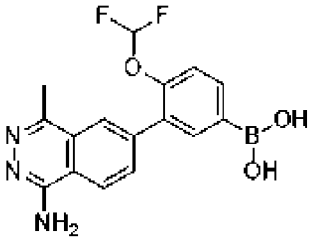
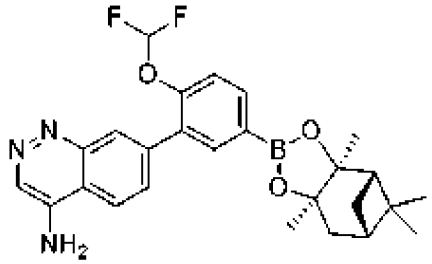
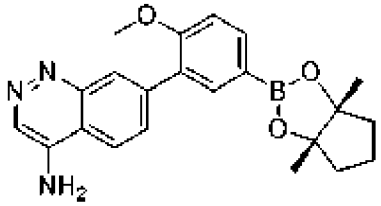
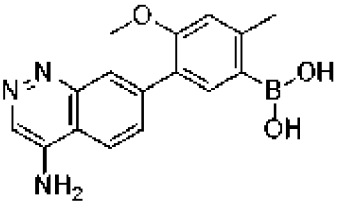
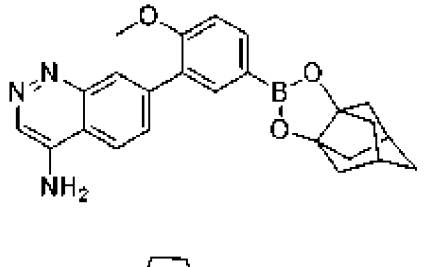
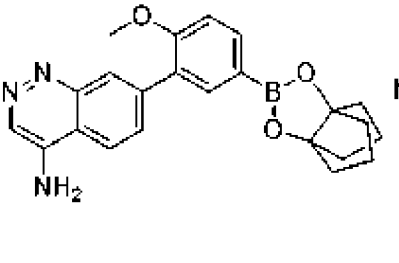
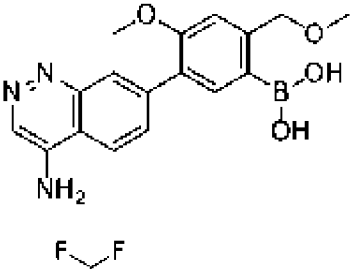
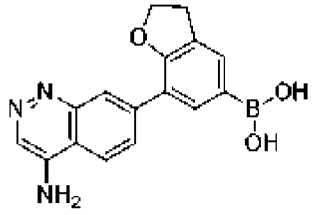
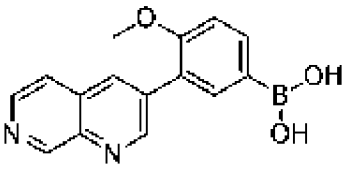
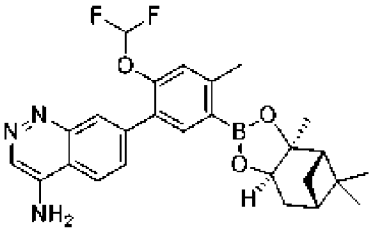
,

,

,

,


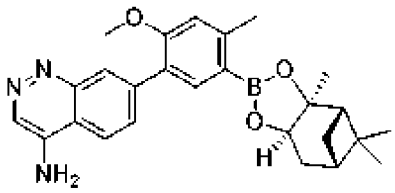
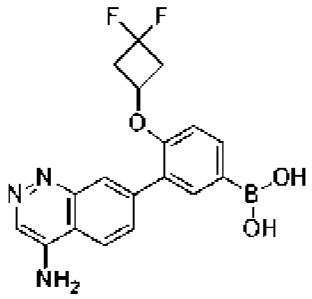
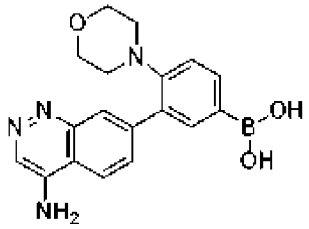
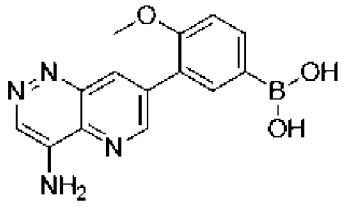
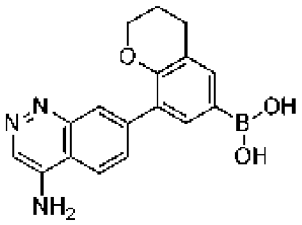
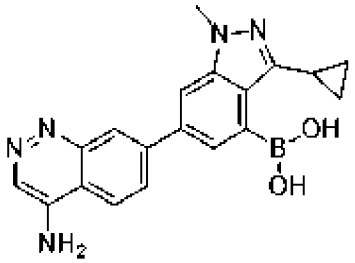
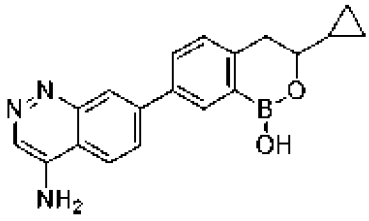
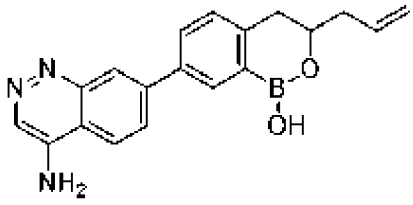
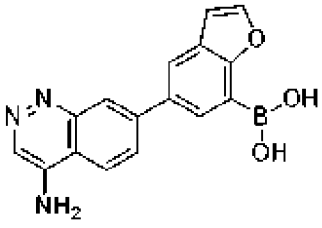
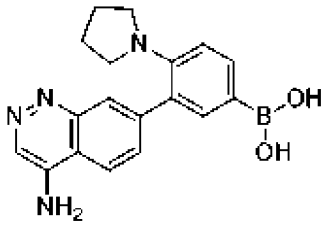
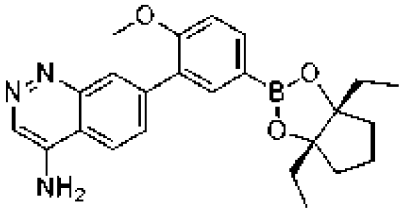
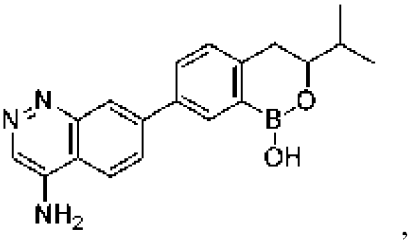
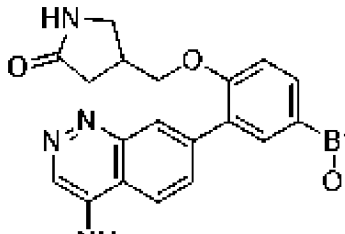

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

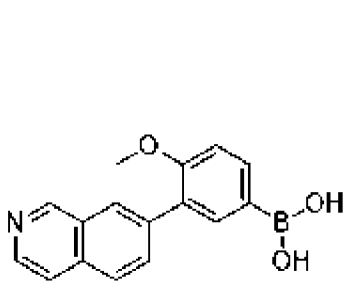
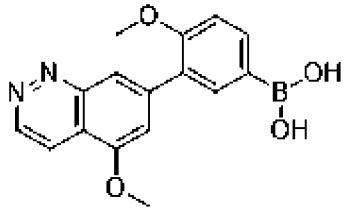
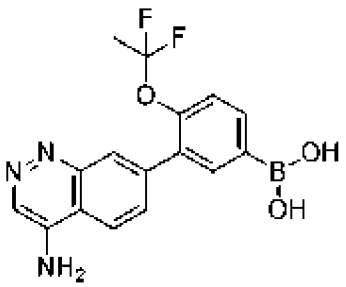
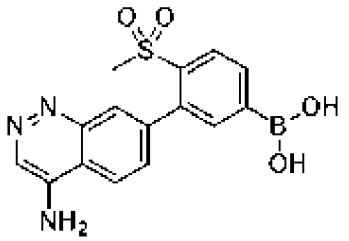
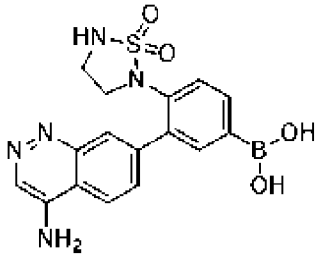
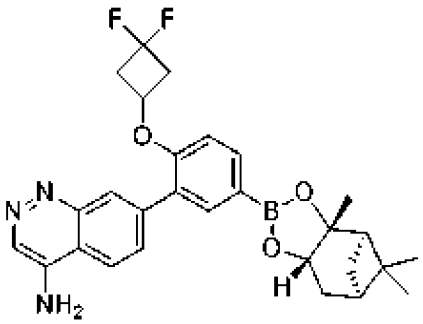
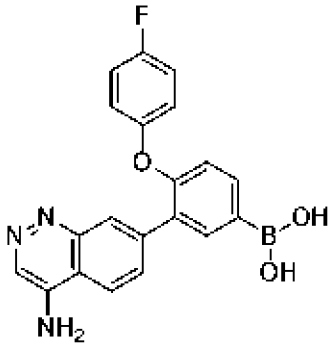
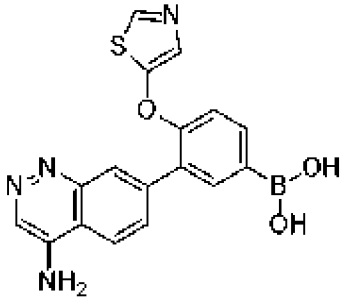
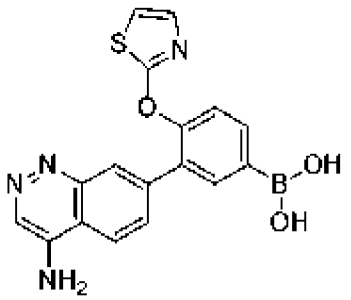
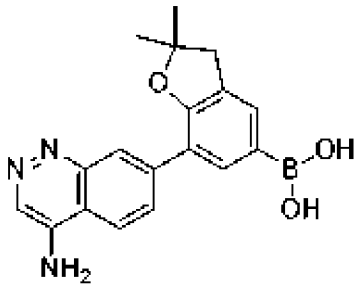
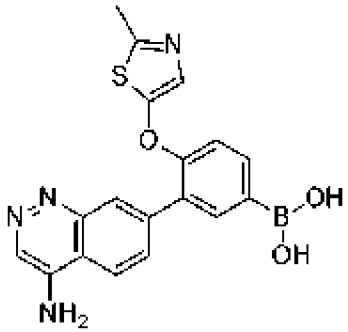
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

62. Соединение по любому из пп. 1-59, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль муравьиной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль этансульфоновой кислоты или соль малеиновой кислоты.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-62 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

64. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с активацией комплемента у индивидуума при необходимости, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-62 или композиции по п. 63.

65. Способ по п. 64, при котором заболевание или состояние выбрано из нейродегенеративного расстройства, воспалительного заболевания, аутоиммунного

заболевания, офтальмологического заболевания и метаболического расстройства.

66. Способ по п. 64 или п. 65, при котором заболевание или состояние, связанное с активацией комплемента, выбрано из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, прогрессирующего рассеянного склероза, глаукомы, миотонической дистрофии, синдрома Гийена-Барре, миастении гравис, спинальной мышечной атрофии, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, травматического повреждения мозга, эпилепсии, лобно-височной деменции, диабета, ожирения, атеросклероза, ревматоидного артрита, острого респираторного дистресс-синдрома, пузырчатки, вульгарной пузырчатки, листовидной пузырчатки, буллезного пемфигоида, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, витилиго, паранеопластических синдромов, заболевания васкулита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, хронической спонтанной крапивницы, повреждения отдаленных тканей после ишемии и реперфузии, активации комплемента во время операции сердечно-легочного шунтирования, дерматомиозита, волчаночного нефрита и получающегося в результате гломерулонефрита и васкулита, почечного фиброза, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, глютеиновой болезни, болезни Крона, пернициозной анемии, хронической идиопатической демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной двигательной нейропатии, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, индуцированной кардиоплегией коронарной эндотелиальной дисфункции, мезангиопролиферативного гломерулонефрита II типа, Ig A-нефропатии, острой почечной недостаточности, криоглобулинемии, антифосфолипидного синдрома, хронической открытоугольной глаукомы, острой закрытоугольной глаукомы, дегенеративных заболеваний желтого пятна, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, хориоидальной неоваскуляризации, увеита, диабетической ретинопатии, связанной с ишемией ретинопатии, эндофтальмита, внутриглазного неоваскулярного заболевания, диабетического отека желтого пятна, патологической миопии, заболевания фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоза глаза, нейромиелита зрительного нерва, окклюзии центральной вены сетчатки, неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации сетчатки, наследственной оптической нейропатии Лебера, неврита зрительного нерва, ретинопатии Бехчета, ишемической оптической нейропатии, ретинального васкулита, АНЦА васкулита, гранулематоза Вегенера, ретинопатии Пурчера, болезни Шегрена сухого глаза, саркоидоза, темпорального артериита, нодозного полиартериита, алло-трансплантации, сверхострого отторжения, гемодиализа, хронического окклюзионного легочного дистресс-синдрома, астмы, аспирационной пневмонии, иммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, болезни холодовых агглютининов, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и заболевания коронарной артерии.

67. Способ по любому из пп. 64-65, при котором заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство.

68. Способ по п. 67, при котором нейродегенеративное расстройство связано с потерей синапсов или потерей нервных связей.

69. Способ по п. 68, при котором нейродегенеративное расстройство связано с потерей синапсов, что зависит от C1q, комплекса C1, CR1, C3, CR3, C4 или CR4.

70. Способ по п. 68, при котором нейродегенеративное расстройство связано с активацией или дисрегуляцией C1s.

71. Способ по п. 68, при котором нейродегенеративное расстройство связано с патологической активно-зависимой синаптической потерей.

72. Способ по п. 68, при котором нейродегенеративное расстройство связано с фагоцитозом синапса микроглией.

73. Способ по любому из пп. 67-72, при котором нейродегенеративное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, прогрессирующего рассеянного склероза, глаукомы, миотонической дистрофии, синдрома Гийена-Барре, миастении гравис, спинальной мышечной атрофии, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, травматического повреждения мозга, эпилепсии, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии и лобно-височной деменции.

74. Способ по п. 73, при котором нейродегенеративное расстройство выбрано из синдрома Гийена-Барре, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза и географической атрофии.

75. Способ по любому из пп. 64-66, при котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание.

76. Способ по п. 75, при котором воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание связано с активацией или дисрегуляцией C1s.

77. Способ по п. 75 или п. 76, при котором воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, метаболическое расстройство или офтальмологическое заболевание выбрано из диабета, ожирения, атеросклероза, ревматоидного артрита, острого респираторного дистресс-синдрома, вульгарной пузырчатки, листовидной пузырчатки, буллезного пемфигоида, повреждения отдаленных тканей после ишемии и реперфузии, активации комплемента во время операции сердечно-легочного шунтирования, дерматомиозита, пузырчатки, волчаночного нефрита и получающегося в результате гломерулонефрита и васкулита, почечного фиброза, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, глютеиновой болезни, болезни Крона, злокачественной анемии, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, витилиго, паранеопластических синдромов, заболевания васкулита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической демиелинизирующей полинейропатии,

ревматической полимиалгии, мультифокальной двигательной нейропатии, иммунной тромбоцитопении, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, индуцированной кардиоплегией коронарной эндотелиальной дисфункции, мезангиопролиферативного гломерулонефрита II типа, Ig A-нефропатии, острой почечной недостаточности, криоглобулинемии, антифосфолипидного синдрома, хронической открытоугольной глаукомы, острой закрытоугольной глаукомы, дегенеративных заболеваний желтого пятна, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, хориоидальной неоваскуляризации, увеита, диабетической ретинопатии, связанной с ишемией ретинопатией, эндофтальмита, внутриглазного неоваскулярного заболевания, диабетического отека желтого пятна, патологической миопии, заболевания фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоза глаза, нейромиелита зрительного нерва, окклюзии центральной вены сетчатки, неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации сетчатки, наследственной оптической нейропатии Лебера, неврита зрительного нерва, ретинопатии Бехчета, ишемической оптической нейропатии, ретинального васкулита, АНЦА васкулита, гранулематоза Вегенера, ретинопатии Пурчера, болезни Шегрена сухого глаза, саркоидоза, темпорального артериита, нодозного полиартериита, рассеянного склероза, прогрессирующего рассеянного склероза, алло-трансплантации, сверхострого отторжения, гемодиализа, хронического окклюзионного легочного дистресс-синдрома, астмы, аспирационной пневмонии, иммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, болезни холодовых агглютининов, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и заболевания коронарной артерии.

78. Способ по п. 77, при котором заболевание или состояние выбрано из миастении гравис, сахарного диабета 1 типа, тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, глютеновой болезни, болезни Крона, злокачественной анемии, вульгарной пузырчатки, витилиго, видов аутоиммунной гемолитической анемии, болезни холодовых агглютининов, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, паранеопластических синдромов, заболевания васкулита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, хронической спонтанной крапивницы, ревматической полимиалгии, темпорального артериита, гранулематоза Вегенера, иммунной тромбоцитопении, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, волчаночного нефрита, системной красной волчанки и мультифокальной двигательной нейропатии.

79. Способ по п. 78, при котором заболевание или состояние выбрано из болезни холодовых агглютининов, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, географической атрофии, волчаночного нефрита и мультифокальной двигательной нейропатии.

80. Способ ингибирования активированного C1s, включающий приведение в контакт активированного C1s с соединением по любому из пп. 1-62 или композицией по п. 63.

81. Способ по п. 80, при котором приведение в контакт C1s с соединением включает введение соединения индивидууму.

По доверенности