

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390728 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.07

(22) Дата подачи заявки
2021.09.30

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ АКТ

(31) 202011057860.0; 202110261605.6

(32) 2020.09.30; 2021.03.10

(33) CN

(86) PCT/CN2021/122040

(87) WO 2022/068917 2022.04.07

(71) Заявитель:

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

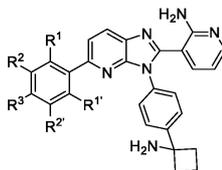
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Гао Юн, Ши Вэй, Чжао
Даминь, Инь Юань (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Предложено соединение в качестве ингибитора киназы Акт. Настоящее изобретение, в частности, относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, и его применению в изготовлении лекарственного средства для лечения связанных с киназой Акт заболеваний.



A1

202390728

202390728

A1

PCT/CN2021/122040

МПК: *C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ АКТ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящее изобретение имеет приоритет и преимущество заявки на патент Китая № 202011057860.0, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 30 сентября 2020 года, и заявки на патент Китая № 202110261605.6, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 10 марта 2021 года, раскрытие каждой из которых включено в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии, согласно изобретению предложено соединение в качестве ингибитора киназы Akt или его фармацевтически приемлемая соль, способ его получения и фармацевтическая композиция, содержащая данное соединение, и его применение в изготовлении лекарственного средства для лечения связанного с киназой Akt заболевания у нуждающегося в этом пациента, например, для лечения рака.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Akt, также известная как протеинкиназа В (PKB) или Rac, является серин/треониновой киназой семейства AGC с высокой гомологией к протеинкиназе А (PKA) и протеинкиназе С (PKC). Akt в основном имеет три домена: РН-домен (который имеет сродство к РІРЗ (фосфатидилинозиттрифосфат) и поэтому является ключевым для связывания с клеточными мембранами), каталитический домен и регуляторный домен. Исследования показали, что Akt у людей включает три подтипа: Akt1, Akt2 и Akt3, каждый из которых имеет уникальную функцию и профиль экспрессии. Akt1, Akt2 и Akt3 являются ключевыми медиаторами сигнального пути РІЗК/АКТ/mTOR и могут стимулировать различные физиологические процессы, такие как пролиферация, миграция, выживание путем обратимого апоптоза и синтез белка. Akt1 имеет широкую экспрессию в тканях и в основном участвует в пути выживания и контроле роста клеток; Akt2 в основном экспрессируется в мышцах и адипоцитах и участвует в инсулин-опосредованном метаболизме глюкозы и тому подобном; Akt3 в основном

экспрессируется в яичках и головном мозге и играет важную роль в поддержании нормального объема мозга.

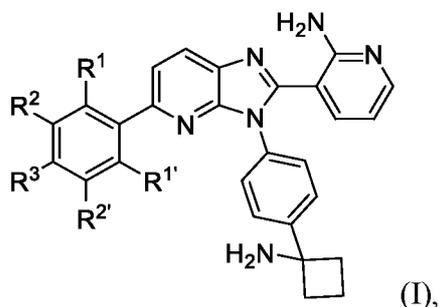
Akt является одной из наиболее часто активируемых протеинкиназ в раковых опухолях человека. Чрезмерная активация Akt может вызывать рост клеток, что приводит к клеточной пролиферации и помогает в противодействии апоптозу. При раке активность Akt часто повышается под воздействием онкогенных факторов роста, ангиогенных факторов, цитокинов и генетических изменений, включая мутации и/или амплификацию генов Akt1, Akt2 и Akt3. Сигнальный путь Akt может регулироваться с различных уровней, например, несколько молекул, расположенных выше по ходу сигнального пути, могут регулировать дефосфорилирование PIP3, который может быть дефосфорилирован до PIP2 с помощью белка PTEN (фосфатаза и гомолог тензина) и SHIP1 (SH2-доменсодержащая инозитол-5'-фосфатаза 1). Akt также может быть дефосфорилирована с помощью PPA2 (протеинфосфатаза 2) и PHLPP (фосфатаза, содержащая богатые лейцином повторы с PH-доменом), что приводит к инактивации. Кроме того, при фосфорилировании NFkB (ядерный фактор kB) и IRS-1 (субстрат 1 инсулинового рецептора) могут осуществляться регуляция и контроль Akt по типу положительной и отрицательной обратной связи. Исследования показали, что Akt сверхэкспрессируется в различных опухолях человека, а аномальная функция Akt тесно связана с возникновением, развитием опухолей и их толерантностью к химиотерапии и радиотерапии.

В зависимости от различных сайтов связывания ингибиторы Akt могут быть разделены на ингибиторы домена PH, АТФ-конкурентные ингибиторы, аллостерические ингибиторы, биологические агенты и тому подобное. По сравнению с капивасертибом (AZD5363), который разработан компанией AstraZeneca и является ингибитором пан-Akt, АТФ-конкурентные ингибиторы и аллостерические ингибиторы (например МК-2206) не проявляют активности в качестве монотерапии во многих клинических испытаниях. ARQ 092 и ARQ 751 являются высокоселективными аллостерическими ингибиторами, оба показывают лучшую активность в ранних исследованиях.

Киназа Akt стала мишенью для противоопухолевого воздействия с большими перспективами развития, а ингибитор Akt с высокой эффективностью (активность), новизной (структура) и высокой селективностью (безопасность) является важной стратегией для решения неудовлетворенных медицинских потребностей в настоящее время.

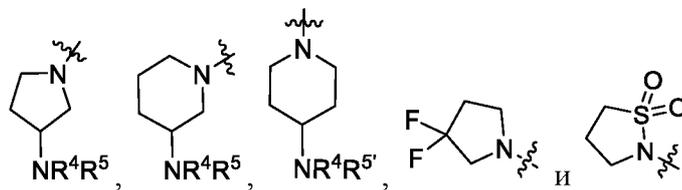
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;
 R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, amino, группы amino- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат



атом кремния или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 и NR^4R^5 , где amino или amino- C_1 - C_6 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} ,

и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом;

R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкенил- $C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)$ -, 4-5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $O-\frac{5}{4}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

$R^{21'}$ и $R^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_6 алкила;

R^{23} и R^{24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_1 - C_6 алкилацила и группы C_1 - C_6 алкилацил- $N(C_1$ - C_6 алкил)-;

R^{25} выбран из C_1 - C_6 алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению, описанные выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания, опосредованного киназой Akt, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше.

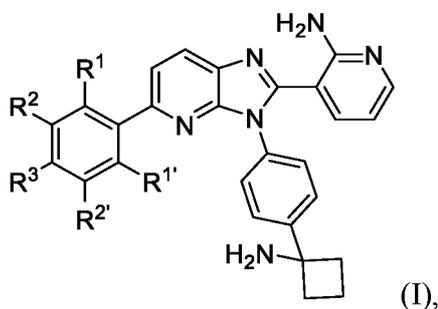
В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного киназой Akt.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, для лечения заболевания, опосредованного киназой Акт.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, описанные выше, для применения в лечении заболевания, опосредованного киназой Акт.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

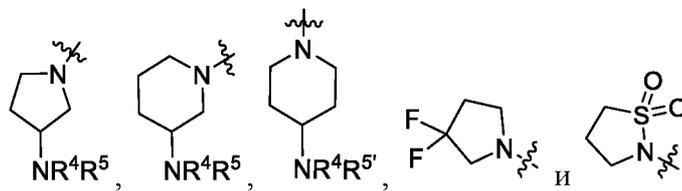
В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амино, группы amino- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат



атом кремния или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , $NR^4R^{5'}$, и $N(SO_2)R^5$, где амино или amino- C_1 - C_6 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный

гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} , где амино или амино- C_1 - C_6 алкил-замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} , и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом;

R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкенил- $C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)$ -, 4-5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $O=\frac{S}{2}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

$R^{21'}$ и $R^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_6 алкила;

R^{23} и R^{24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из $O=\frac{S}{2}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_1 - C_6 алкилацила и группы C_1 - C_6 алкилацил- $N(C_1$ - C_6 алкил)-;

R^{25} выбран из C_1 - C_6 алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

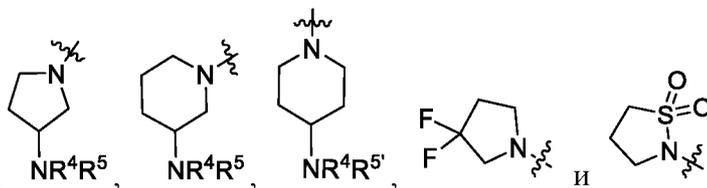
R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, amino, группы amino- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат атом кремния



или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 , и NR^4R^5 , где amino или amino- C_1 - C_6 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 вместе с R^2 или $R^{2'}$ и присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} ,

и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом;

R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкенил- $C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)$ - и 4-5-членного гетероциклила, где 4-5-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним из $O-\frac{\sim}{\sim}$;

$R^{21'}$ и $R^{22'}$ каждый независимо выбран из C_1 - C_6 алкила;

R^{23} и R^{24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из $O-\frac{\sim}{\sim}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_1 - C_6 алкилацила и группы C_1 - C_6 алкилацил- $N(C_1$ - C_6 алкил)-;

R^{25} выбран из C_1 - C_6 алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

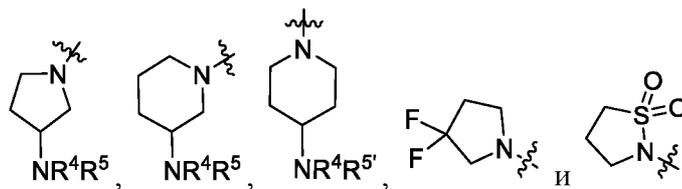
R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^2 и $R^{2'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амино, группы amino- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат



атом кремния или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 и NR^4R^5 , где amino или amino- C_1 - C_6 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

R^3 представляет собой водород;

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} , и R^2 и $R^{2'}$ одновременно не являются водородом;

R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкенил- $C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)$ -, 4-5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $O-\frac{5}{2}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

$R^{21'}$ и $R^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_6 алкила;

R^{23} и R^{24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{2}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_1 - C_6 алкилацила и группы C_1 - C_6 алкилацил- $N(C_1$ - C_6 алкил)-;

R^{25} выбран из C_1 - C_6 алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

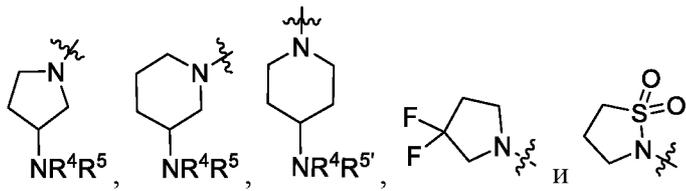
$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из амина, группы амино- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов

азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат

атом кремния или атом фосфора, , где
 амино или amino-C₁-C₆алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R²³, где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R²⁴,

R³ представляет собой водород;

или R³ соединен с R² или R^{2'} и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R²⁵,

R²¹ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкенил-C(O)-, C₃-C₁₂циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C₁-C₆алкилациламино-C₁-C₆алкил-, где C₃-C₁₂циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C₁-C₆алкилациламино-C₁-C₆алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкилацила;

R²² выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкинил-C(O)-, 4-5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $\text{O}=\frac{\text{S}}{\text{R}}$, галогена, C₁-C₃алкила и C₁-C₆алкилацила;

R^{21'} и R^{22'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C₁-C₆алкила;

R²³ и R²⁴ каждый независимо выбран из группы, состоящей из $\text{O}=\frac{\text{S}}{\text{R}}$, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилсульфонила, C₁-C₆алкилацила и группы C₁-C₆алкилацил-N(C₁-C₆алкил)-;

R²⁵ выбран из C₁-C₆алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

В некоторых воплощениях 7-9-членный спирогетероцикл, 7-10-членный конденсированный гетероцикл и 7-10-членный мостиковый гетероцикл независимо содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

В некоторых воплощениях 7-9-членный спирогетероцикл, 7-10-членный конденсированный гетероцикл и 7-10-членный мостиковый гетероцикл независимо содержат 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

В некоторых воплощениях 10-членный спирогетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, содержит 1, 2 или 3 атома азота.

В некоторых воплощениях 5-6-членный гетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, содержит 1, 2 или 3 атома азота.

В некоторых воплощениях 5-6-членный гетероцикл, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, содержит 1 атом кремния или 1 атом фосфора, и 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

В некоторых воплощениях 4-5-членный гетероцикл и 4-12-членный гетероцикл независимо содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

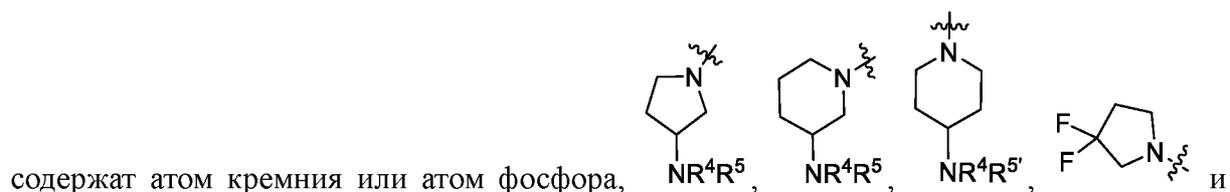
В некоторых воплощениях R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

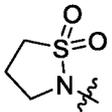
В некоторых воплощениях R^1 и $R^{1'}$ каждый выбран из водорода.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из водорода, а $R^{1'}$ выбран из галогена; или R^1 выбран из галогена, а $R^{1'}$ выбран из водорода.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из водорода, а $R^{1'}$ выбран из фтора; или R^1 выбран из фтора, а $R^{1'}$ выбран из водорода.

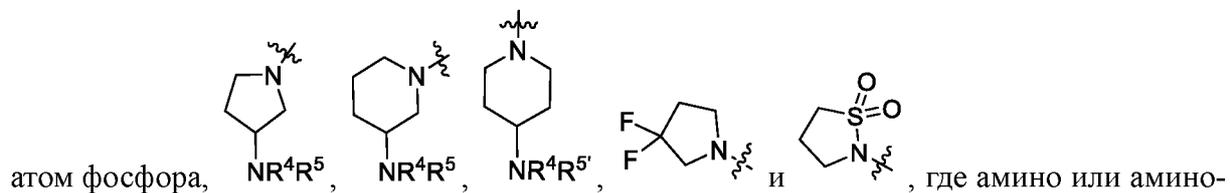
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амино, группы амино- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероцикла, 7-10-членного конденсированного гетероцикла, 7-10-членного мостикового гетероцикла, 5-6-членного гетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероцикла, атомы кольца которого



, где амина или амина-С₁-С₆алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7-9-членный спирогетероциклил, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R²³, где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R²⁴,

или R³ соединен с R² или R^{2'} и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R²⁵, и R², R^{2'} и R³ одновременно не являются водородом.

В некоторых воплощениях R², R^{2'} и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амина, группы амина-С₁-С₄алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероциклила, 7-8-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного моногетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногетероциклила, атомы кольца которого содержат атом кремния или

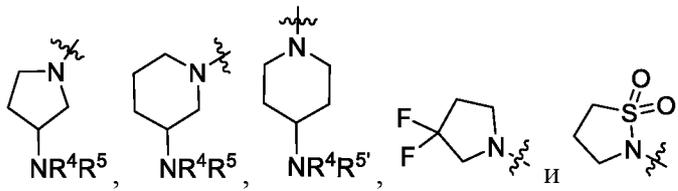


С₁-С₄алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный моногетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероциклил или 5-6-членный

моногоheterоциклл, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклл замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинл, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} , и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

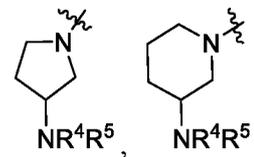
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амина, группы амина- C_1 - C_4 алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклоалкила, 10-членного спирогетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероциклоалкила, 7-8-членного мостикового гетероциклоалкила, 5-6-членного моногоheterоциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногоheterоциклоалкила, атомы кольца которого содержат атом

кремния или атом фосфора, , где амина или амина- C_1 - C_4 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный моногоheterоциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклоалкил, 10-членный спирогетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероциклоалкил или 5-6-членный моногоheterоциклоалкил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклоалкил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

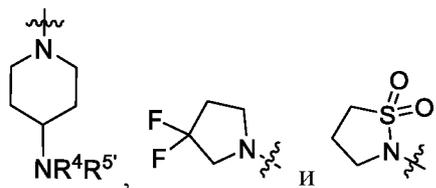
или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинл, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} , и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амина, группы амина- C_1 - C_4 алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклоалкила, 10-членного спирогетероциклоалкила, атомы кольца которого

состоят из атомов азота и атомов углерода, конденсированного с 5-членным 4-членным гетероциклоалкила, конденсированного с 5-членным 5-членным гетероциклоалкила, конденсированного с 5-членным 6-членным гетероциклоалкила, 7-8-членного мостикового гетероциклоалкила, 5-6-членного моногетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 6-членного моногетероциклоалкила,



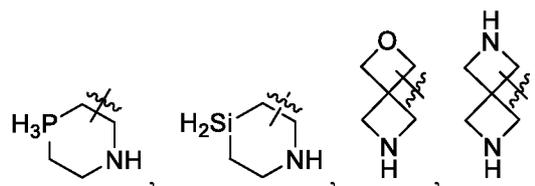
атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора,



где амино или амино-С₁-С₄алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-членный или 6-членный моногетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклоалкил, 10-членный спирогетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, конденсированный с 5-членным 4-членным гетероциклоалкил, конденсированный с 5-членным 5-членным гетероциклоалкил, конденсированный с 5-членным 6-членным гетероциклоалкил или 6-членным моногетероциклоалкил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R²³, где 7-8-членный мостиковый гетероциклоалкил замещен одним или более чем одним R²⁴,

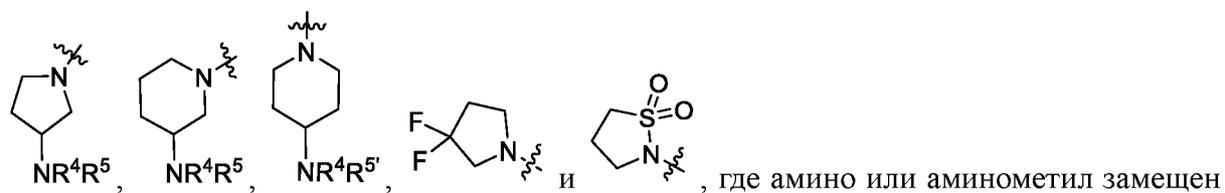
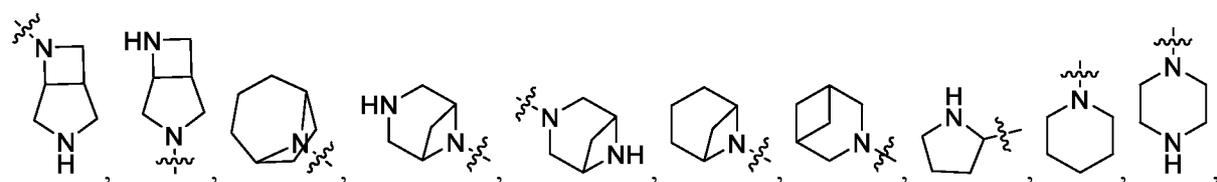
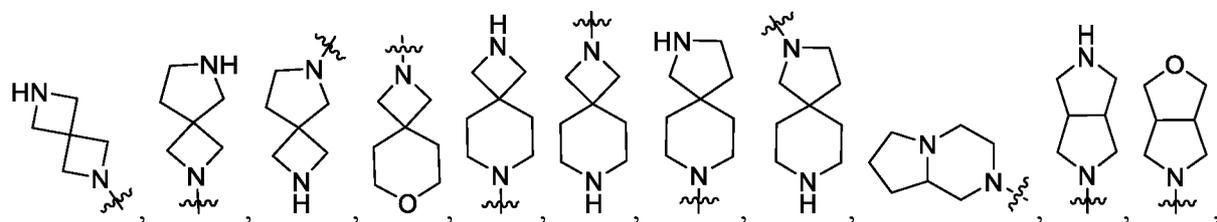
или R³ соединен с R² или R^{2'} и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R²⁵, и R², R^{2'} и R³ одновременно не являются водородом.

В некоторых воплощениях R², R^{2'} и R³ каждый независимо выбран из группы,

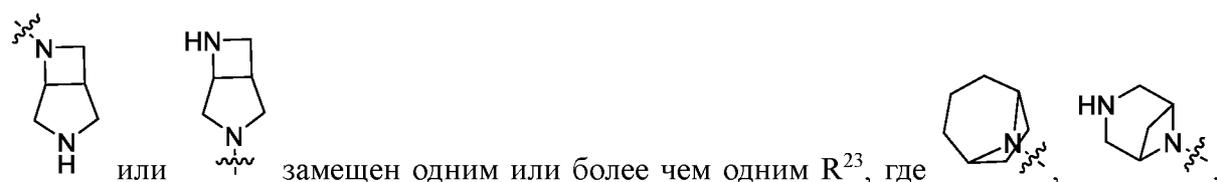
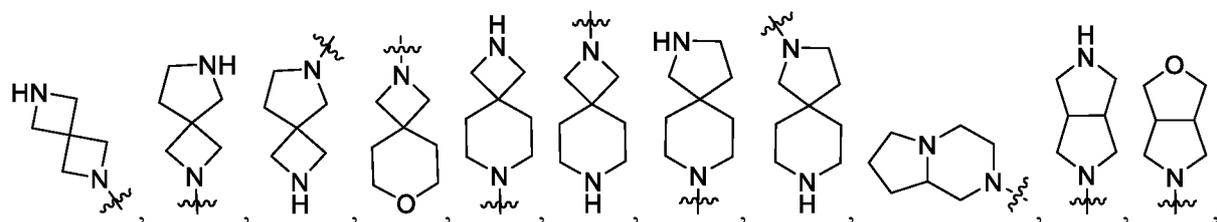
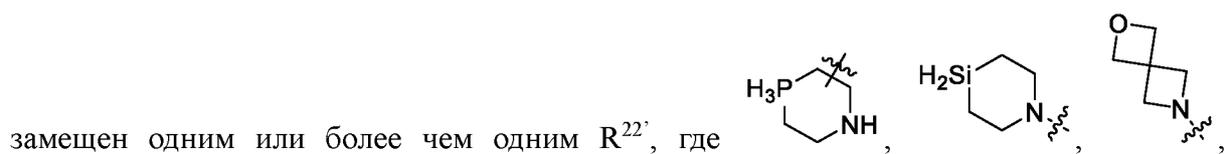
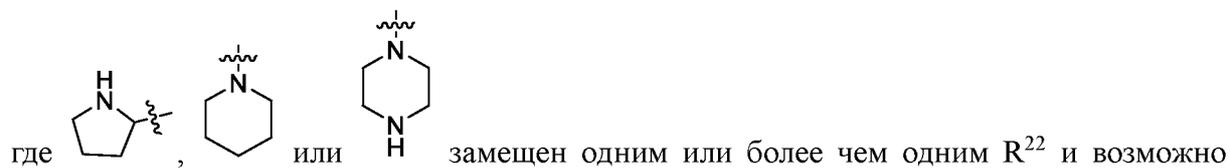


состоящей из водорода, амина, аминометила,

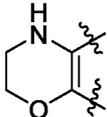
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы,



где амина или аминометил замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$,

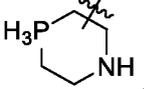
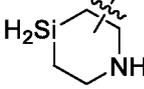


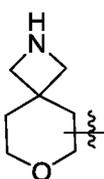
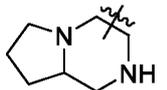
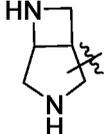
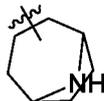
или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами

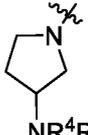
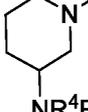
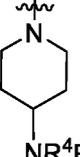
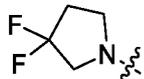
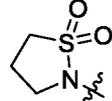
углерода образует группу , возможно замещенную одним или более чем одним R^{25} ,

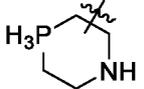
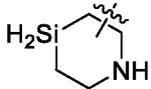
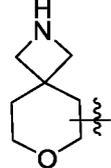
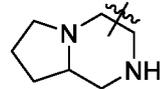
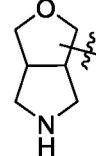
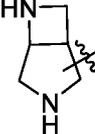
и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

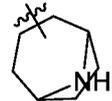
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы,

состоящей из водорода, амина, аминометила, , , , ,

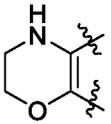
, , , , , пирролидинила, пиперидинила,

пиперазина, , NR^4R^5 , , NR^4R^5 , , NR^4R^5 ,  и , где амина и аминометил замещены одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где

, , , , , ,  и  ВОЗМОЖНО

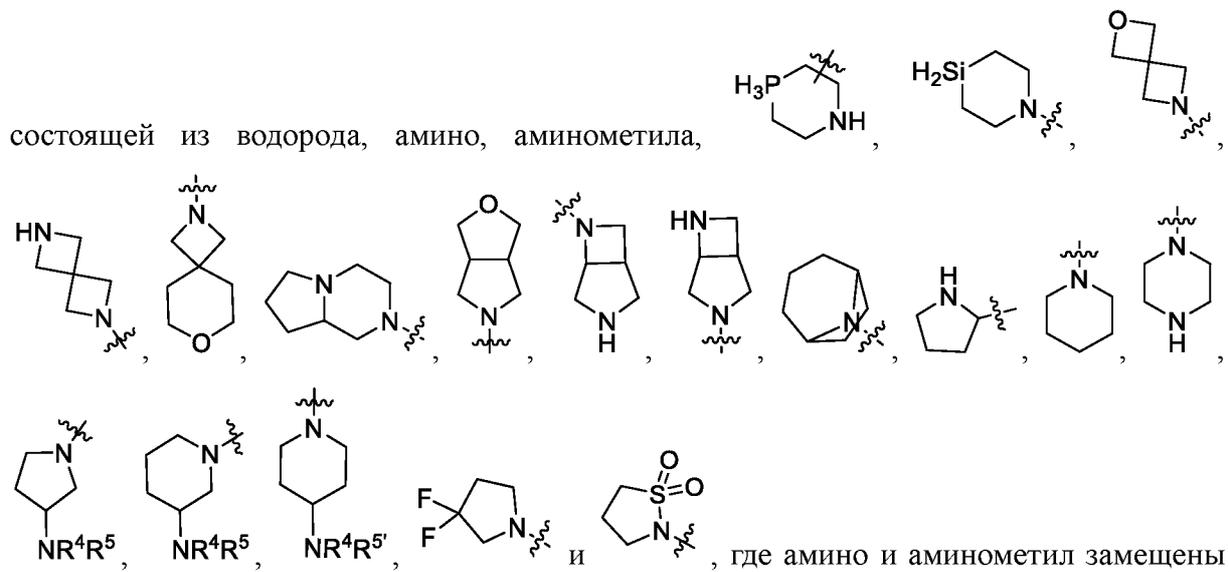
замещены одним или более чем одним R^{23} , где  замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 вместе R^2 или $R^{2'}$ и присоединенными к нему атомами углерода образует

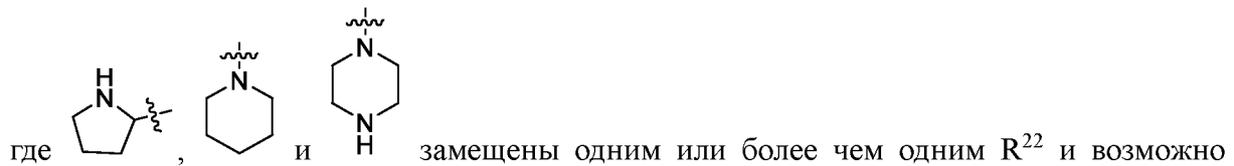
группу , возможно замещенную одним или более чем одним R^{25} ,

и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

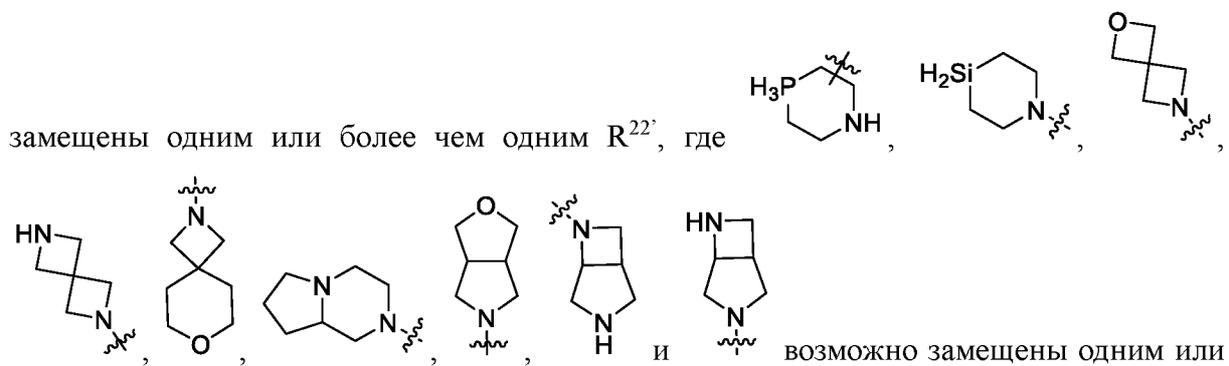
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы,



одним или более чем одним R^{21} и возможно замещены одним или более чем одним $R^{21'}$,

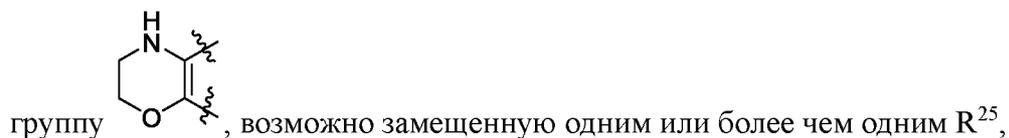


замещены одним или более чем одним $R^{22'}$, где



более чем одним R^{23} , где

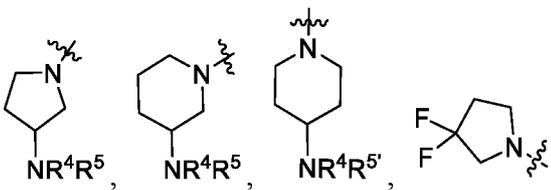
или R^3 вместе R^2 или $R^{2'}$ и присоединенными к нему атомами углерода образует

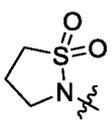


и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из амина, группы амина- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероцикла, 7-10-членного конденсированного гетероцикла, 7-10-членного

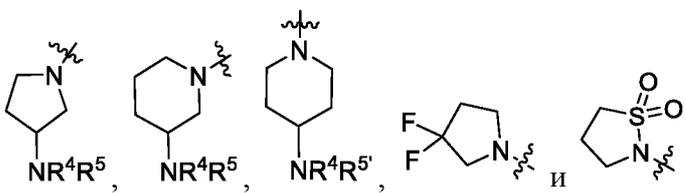
мостикового гетероцикла, 5-6-членного гетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероцикла, атомы кольца которого

содержат атом кремния или атом фосфора,  и

, где амино или амино-С₁-С₆-алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный гетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7-9-членный спирогетероцикл, 7-10-членный гетероциклоалкенил или 5-6-членный гетероцикл, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R²³, где 7-10-членный мостиковый гетероцикл замещен одним или более чем одним R²⁴,

и R³ представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R² и R^{2'} представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из амино, группы амино-С₁-С₄алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероцикла, 10-членного спирогетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероцикла, 7-8-членного мостикового гетероцикла, 5-6-членного моногетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногетероцикла, атомы кольца которого содержат атом кремния или

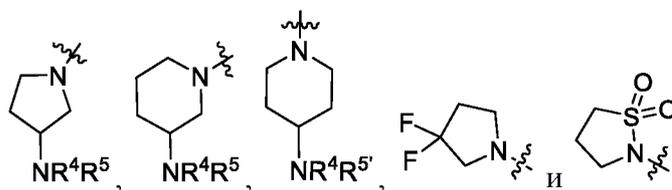
атом фосфора, , где амино или амино-

С₁-С₄алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный моногетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7, 8 или 9-членный спирогетероцикл, 10-членный спирогетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероцикл или 5-6-членный

моногоheterоциклл, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклл замещен одним или более чем одним R^{24} ,

и R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из амина, группы амина- C_1 - C_4 алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклоалкила, 10-членного спирогетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероциклоалкила, 7-8-членного мостикового гетероциклоалкила, 5-6-членного моногоheterоциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногоheterоциклоалкила, атомы кольца которого содержат атом

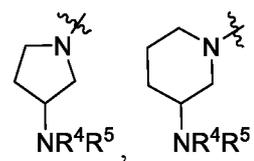


кремния или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 и NR^4R^5 , где амина или амина- C_1 - C_4 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный моногоheterоциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклоалкил, 10-членный спирогетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероциклоалкил или 5-6-членный моногоheterоциклоалкил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклоалкил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

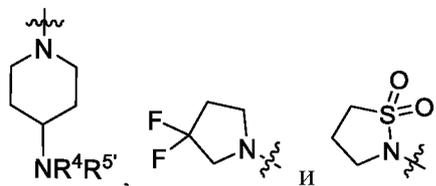
и R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из амина, группы амина- C_1 - C_4 алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклоалкила, 10-членного спирогетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, конденсированного с 5-членным 4-членного гетероциклоалкила, конденсированного с 5-членным 5-членного гетероциклоалкила, конденсированного с 5-членным 6-членного гетероциклоалкила, 7-8-членного мостикового гетероциклоалкила, 5-6-членного моногоheterоциклоалкила, атомы кольца

которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 6-членного моногетероциклоалкила,



атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора,

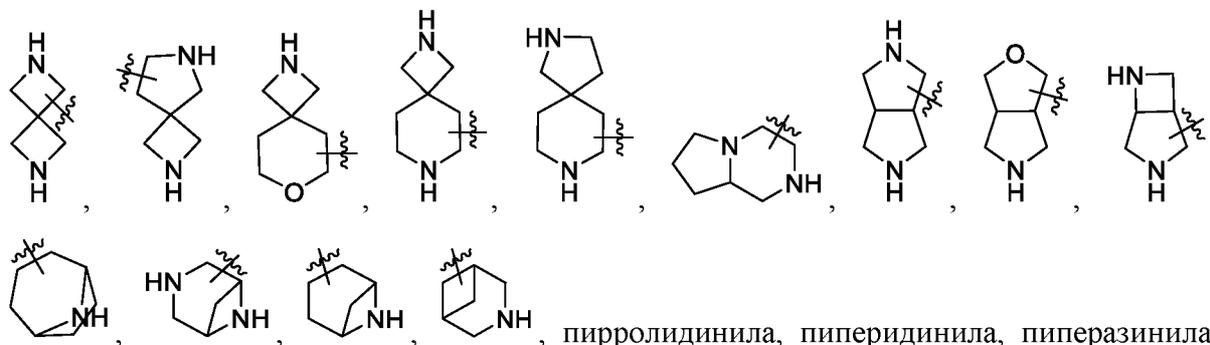
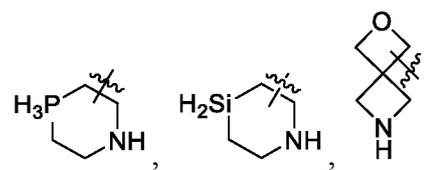


, где амина или амина- C_1 - C_4 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-членный или 6-членный моногетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклоалкил, 10-членный спирогетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, конденсированный с 5-членным 4-членный гетероциклоалкил, конденсированный с 5-членным 5-членный гетероциклоалкил, конденсированный с 5-членным 6-членный гетероциклоалкил или 6-членный моногетероциклоалкил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклоалкил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

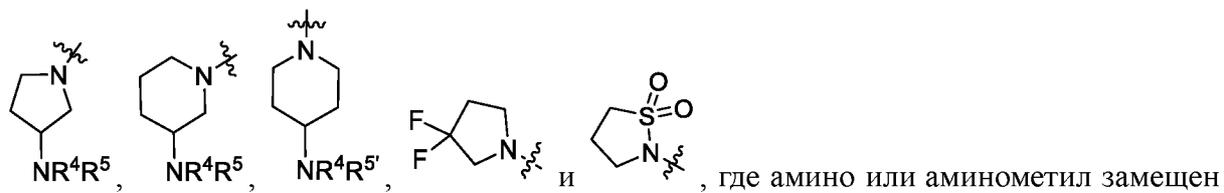
и R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой

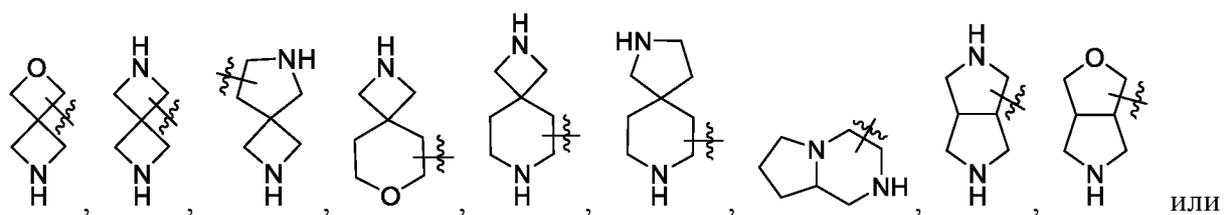
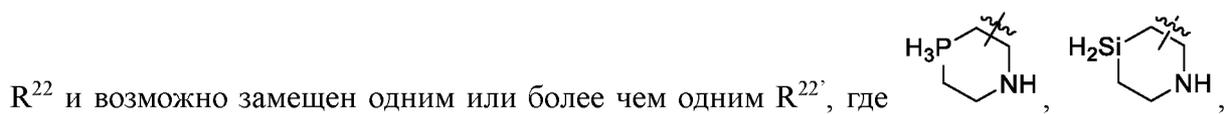
выбран из группы, состоящей из амина, аминометила,



, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила,

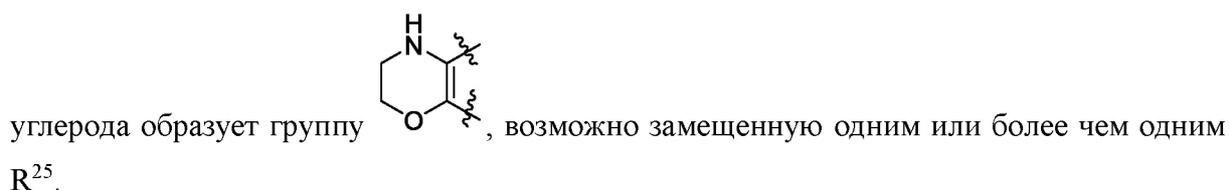


одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $\text{R}^{21'}$, где пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил замещен одним или более чем одним

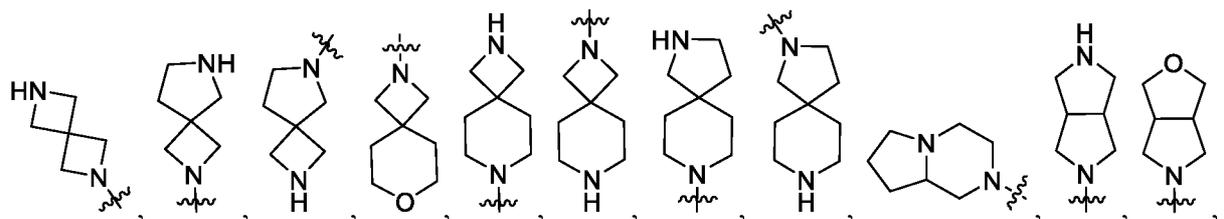


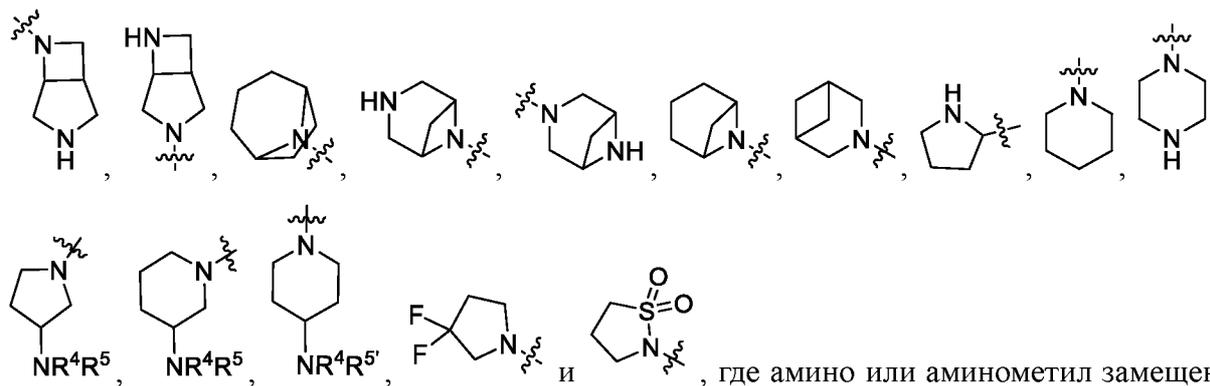
и R^3 представляет собой водород;

или R^3 соединен с R^2 или $\text{R}^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами

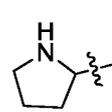
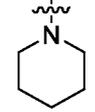
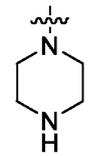


В некоторых воплощениях один из R^2 и $\text{R}^{2'}$ представляет собой водород, а другой

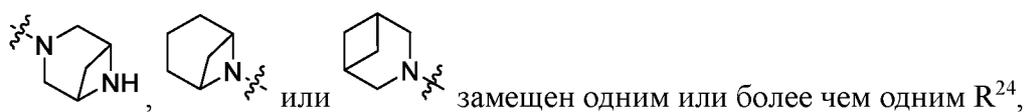
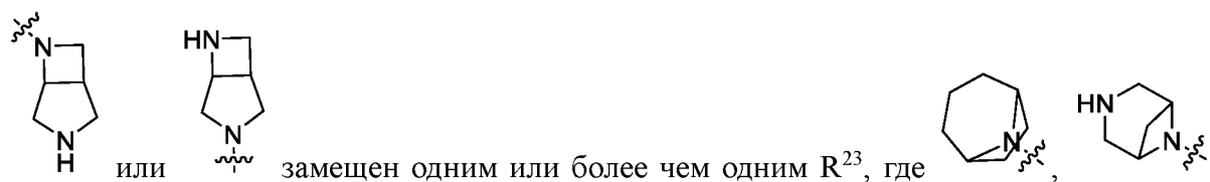
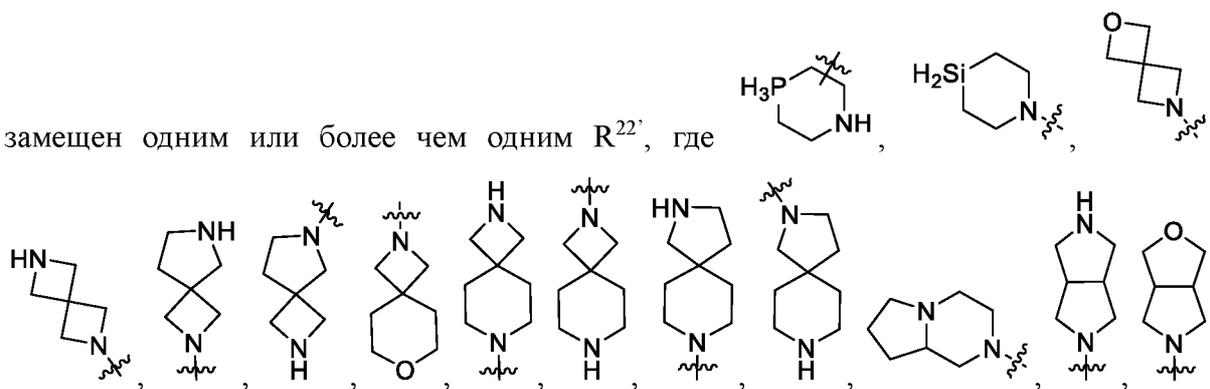




одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $\text{R}^{21'}$,

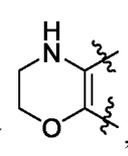
где ,  или  замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно

замещен одним или более чем одним $\text{R}^{22'}$, где

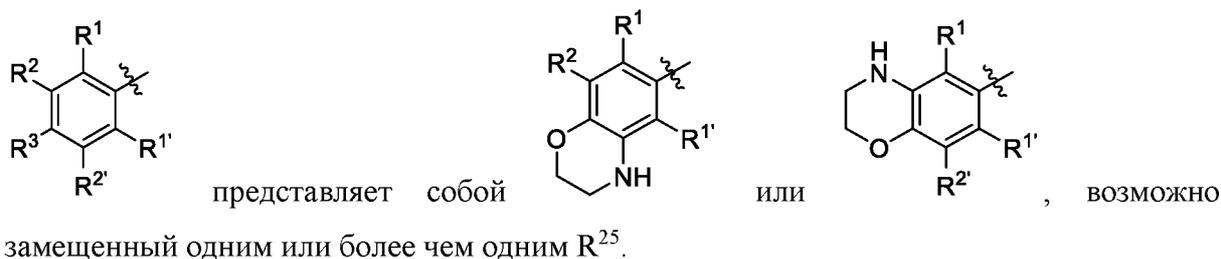


и R^3 представляет собой водород;

или R^3 соединен с R^2 или $\text{R}^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами

углерода образует группу , возможно замещенную одним или более чем одним R^{25} .

В некоторых воплощениях R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$, так что структурная единица

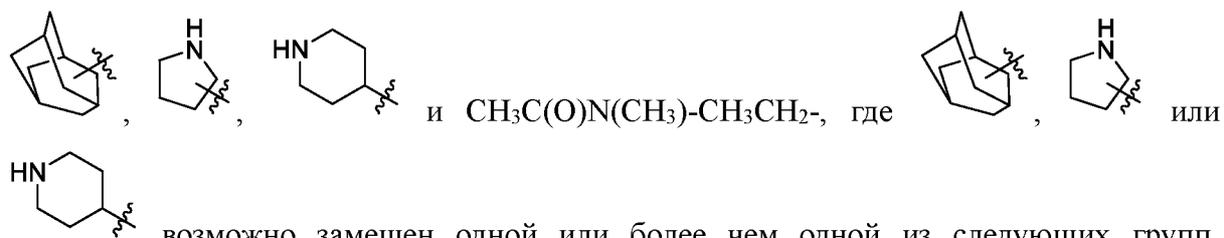


В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_4 алкенил- $C(O)$ -, C_5 - C_{10} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила или группы C_1 - C_4 алкилациламино- C_1 - C_4 алкил-, где C_5 - C_{10} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил или C_1 - C_4 алкилациламино- C_1 - C_4 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_4 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкенил- $C(O)$ -, мостикового C_7 - C_{10} -циклоалкила, 4-6-членного моногетероциклоалкила и группы C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил-, где мостиковый C_7 - C_{10} -циклоалкил, 4-6-членный моногетероциклоалкил или C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкилацила.

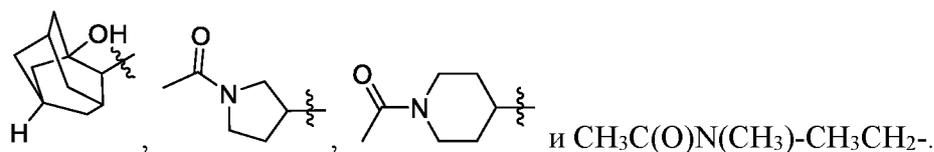
В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкенил- $C(O)$ -, мостикового C_{10} -циклоалкила, 5-членного или 6-членного моногетероциклоалкила, или группы C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил-, где мостиковый C_{10} -циклоалкил, 5-членный или 6-членный моногетероциклоалкил, или C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из $H_2C=CHC(O)$ -,

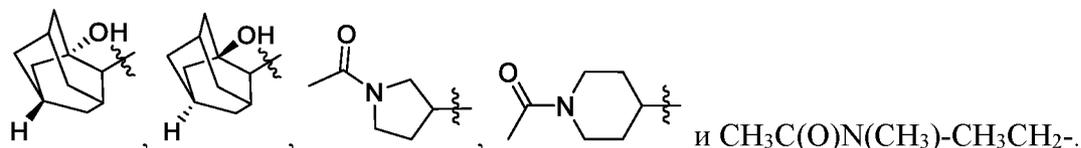


возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси и C_1 - C_4 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из $H_2C=CHC(O)-$,

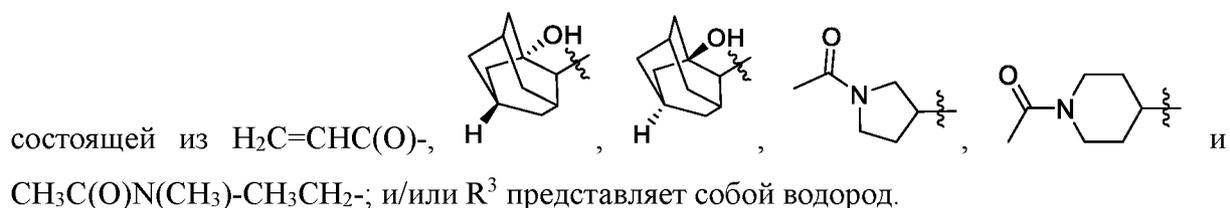


В некоторых воплощениях R^{21} выбран из группы, состоящей из $H_2C=CHC(O)-$,



В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой амино, где амино замещен одним R^{21} , причем R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $C(O)$, мостикового C_{10} циклоалкила, 5-членного или 6-членного моногетероциклоалкила, и группы C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил-, где мостиковый C_{10} -циклоалкил, 5-членный или 6-членный моногетероциклоалкил, или C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкилацила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой амино, где амино замещен одним R^{21} , причем R^{21} выбран из группы,



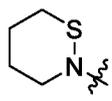
В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой амино- C_1 - C_6 алкил-, где амино- C_1 - C_6 алкил- замещен C_2 - C_3 алкинил- $C(O)-$; и/или R^3 представляет собой водород.

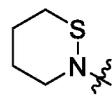
В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)-$ и 4-5-членного гетероциклила, где 4-5-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним .

В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $C(O)-$, 4-членного или 5-членного гетероциклила и 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-членный или 5-членный гетероциклил, или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов

азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $\text{O}-\frac{\xi}{\xi}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила.

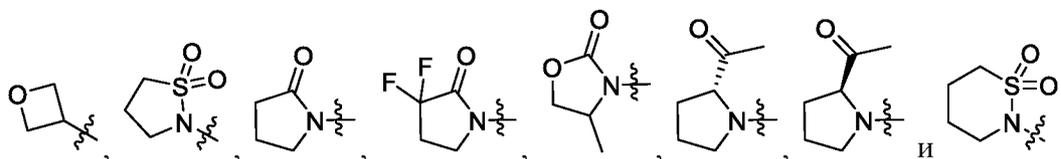
В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $\text{C}(\text{O})$ - и 4-членного или 5-членного гетероциклила, где 4-членный или 5-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним $\text{O}-\frac{\xi}{\xi}$.

В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $\text{C}(\text{O})$ -, 4-членного или 5-членного гетероциклоалкила и , где 4-членный или 5-

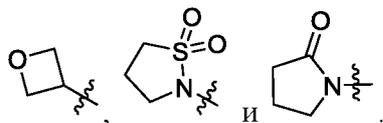
членный гетероциклоалкил или  возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $\text{O}-\frac{\xi}{\xi}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $\text{C}(\text{O})$ - и 4-членного или 5-членного гетероциклоалкила, где 4-членный или 5-членный гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним $\text{O}-\frac{\xi}{\xi}$.

В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из $\text{H}_3\text{CC}\equiv\text{CC}(\text{O})$ -,



В некоторых воплощениях R^{22} выбран из группы, состоящей из $\text{H}_3\text{CC}\equiv\text{CC}(\text{O})$ -,



В некоторых воплощениях $\text{R}^{21'}$ и $\text{R}^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_4 алкила.

В некоторых воплощениях $\text{R}^{21'}$ и $\text{R}^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и метила.

В некоторых воплощениях $\text{R}^{21'}$ и $\text{R}^{22'}$ каждый независимо выбран из C_1 - C_4 алкила.

В некоторых воплощениях $\text{R}^{21'}$ и $\text{R}^{22'}$ каждый независимо выбран из метила.

В некоторых воплощениях R^{23} выбран из группы, состоящей из $\text{O}-\frac{\xi}{\xi}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкилсульфонила и C_1 - C_4 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, CH_3- , $CH_3S(O)_2-$ и $CH_3C(O)-$.

В некоторых воплощениях R^{24} выбран из группы C_1 - C_4 алкилацил- $N(C_1$ - C_4 алкил)-.

В некоторых воплощениях R^{24} выбран из $CH_3C(O)N(CH_3)-$.

В некоторых воплощениях R^{25} выбран из C_1 - C_4 алкилацила.

В некоторых воплощениях R^{25} выбран из $CH_3C(O)-$.

В некоторых воплощениях R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкилацила и C_1 - C_4 алкилсульфонила.

В некоторых воплощениях R^4 выбран из группы, состоящей из $CH_3C(O)-$ и $CH_3S(O)_2-$.

В некоторых воплощениях R^5 выбран из C_1 - C_4 алкила.

В некоторых воплощениях R^5 выбран из метила.

В некоторых воплощениях R^4 выбран из $CH_3C(O)-$; R^5 выбран из метила.

В некоторых воплощениях R^4 выбран из $CH_3S(O)_2-$; R^5 выбран из метила.

В некоторых воплощениях $R^{5'}$ выбран из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой фтор.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-9-членного спирогетероциклила, где 7-9-членный спирогетероциклил возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкилсульфонила и C_1 - C_4 алкилацила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-9-членного спирогетероциклила, где 7-9-членный спирогетероциклил возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, CH_3- , $CH_3S(O)_2-$ и $CH_3C(O)-$; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях 7-9-членный спирогетероциклил представляет собой 7, 8 или 9-членное моноспирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых воплощениях 7-9-членный спирогетероциклил представляет собой 7, 8 или 9-членное моноспирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой 10-членный спирогетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, где 10-членный спирогетероцикл возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкилсульфонила и C_1 - C_4 алкилацила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой 10-членный спирогетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, где 10-членный спирогетероцикл возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$ и C_1 - C_4 алкила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях 10-членный спирогетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-10-членного конденсированного гетероцикла, где 7-10-членный конденсированный гетероцикл возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкилсульфонила и C_1 - C_4 алкилацила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-9-членного конденсированного гетероцикла, где 7-9-членный конденсированный гетероцикл возможно замещен 1 $O-\frac{5}{4}$ и C_1 - C_4 алкилацилом; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях 7-9-членный конденсированный гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых воплощениях 7-9-членный конденсированный гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 5-6-членного гетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, где 5-6-членный гетероцикл замещен одним R^{22} и возможно замещен одним $R^{22'}$; R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкинил- $C(O)$ -, 4-членного или 5-членного гетероцикла, или 6-членного гетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-членный или 5-членный гетероцикл, или 6-членный гетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы,

возможно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{O}=\frac{\text{R}}{\text{R}}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкилацила; $\text{R}^{22'}$ выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_3 алкила; и/или R^3 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, содержит 1 или 2 атома азота.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $\text{R}^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-10-членного мостикового гетероциклила, где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен 1 или 2 R^{24} , причем R^{24} выбран из группы C_1 - C_4 алкилацил- $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)-; и/или R^3 представляет собой водород.

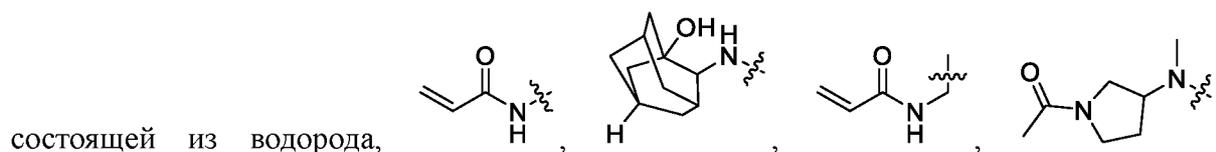
В некоторых воплощениях один из R^2 и $\text{R}^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 7-10-членного мостикового гетероциклила, где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен 1 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ -; и/или R^3 представляет собой водород.

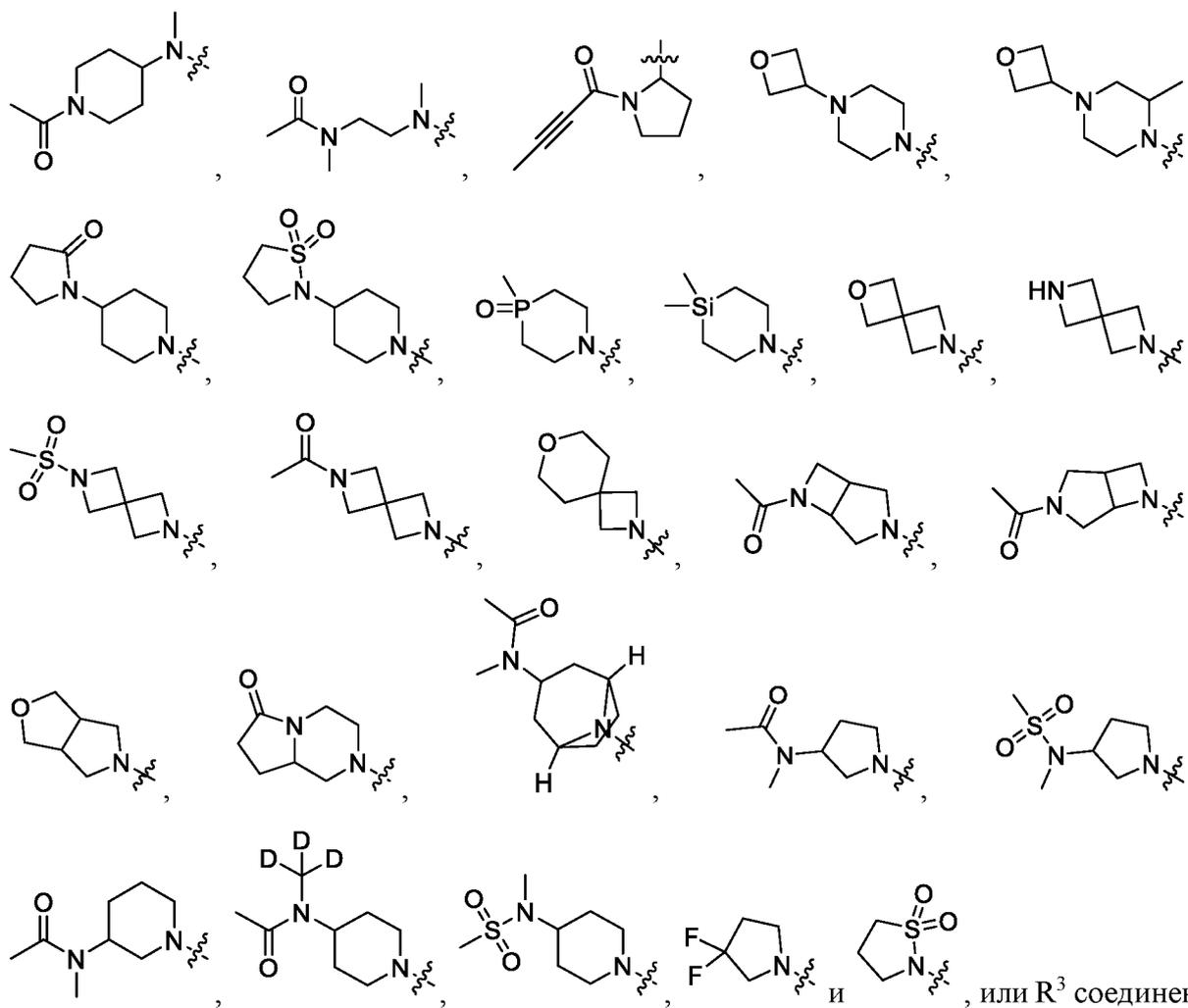
В некоторых воплощениях 7-10-членный мостиковый гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых воплощениях 7-10-членный мостиковый гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В некоторых воплощениях один из R^2 и $\text{R}^{2'}$ представляет собой водород, а другой выбран из 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат атом кремния и атом фосфора, где 5-6-членный гетероциклил возможно замещен 1 или 2 R^{23} , причем R^{23} выбран из группы, состоящей из $\text{O}=\frac{\text{R}}{\text{R}}$ и C_1 - C_4 алкила; и/или R^3 представляет собой водород.

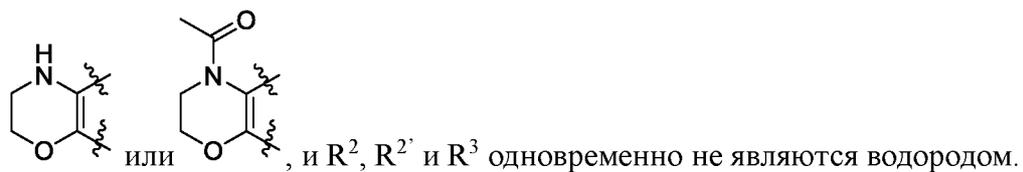
В некоторых воплощениях 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, содержит 1 атом кремния или 1 атом фосфора, и дополнительно содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых воплощениях 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, содержит 1 атом кремния или 1 атом фосфора, и дополнительно содержит 1 атом N.

В некоторых воплощениях R^2 , $\text{R}^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы,

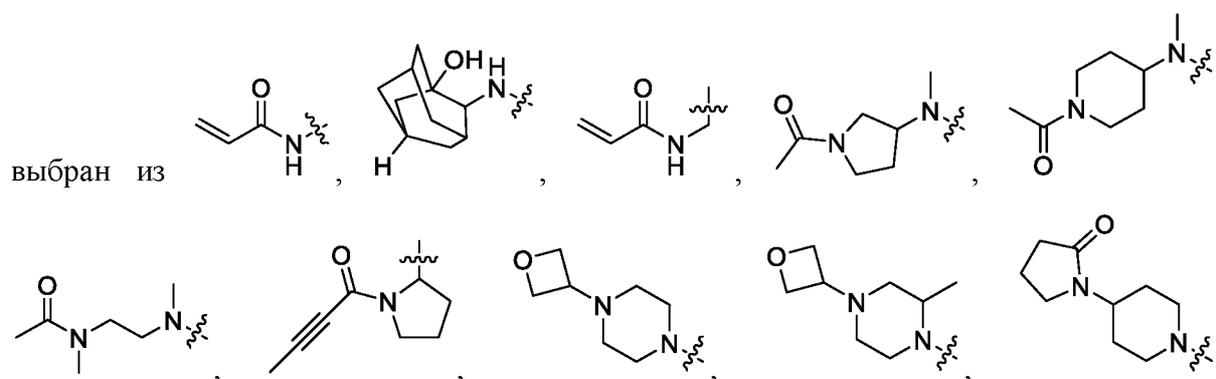


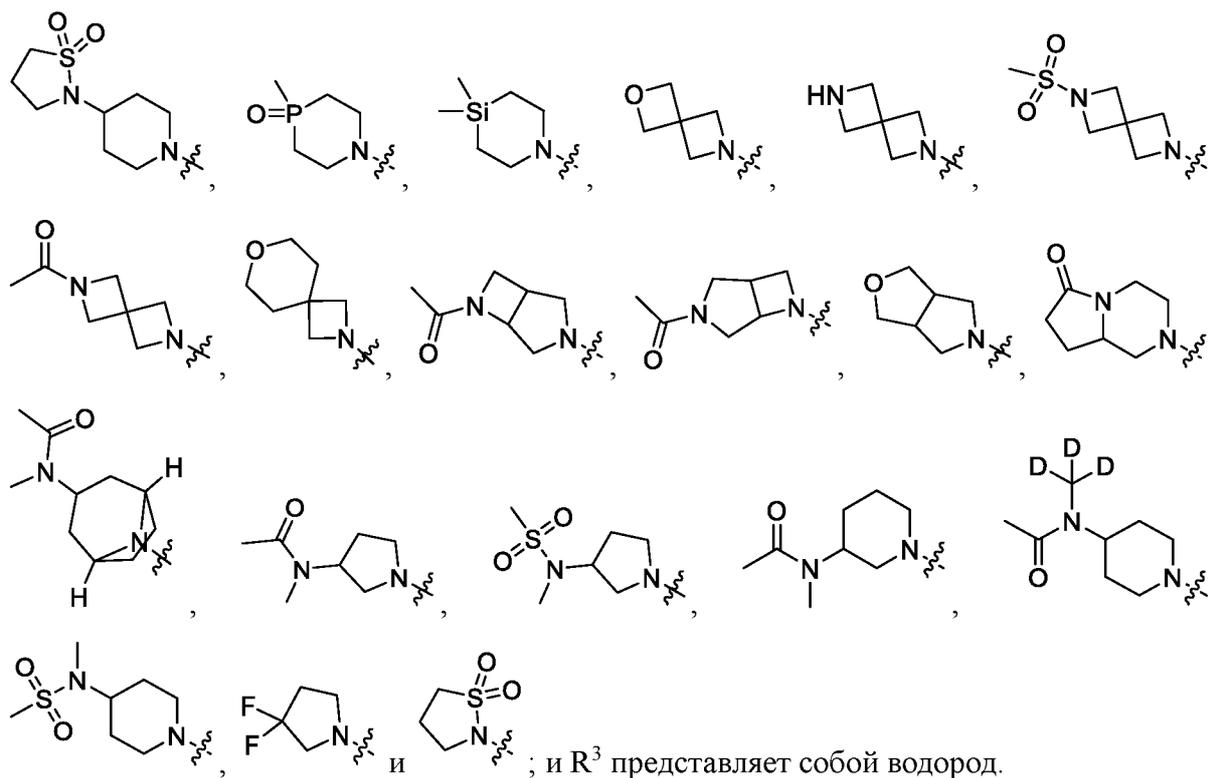


с R^2 или R^2 и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует группу

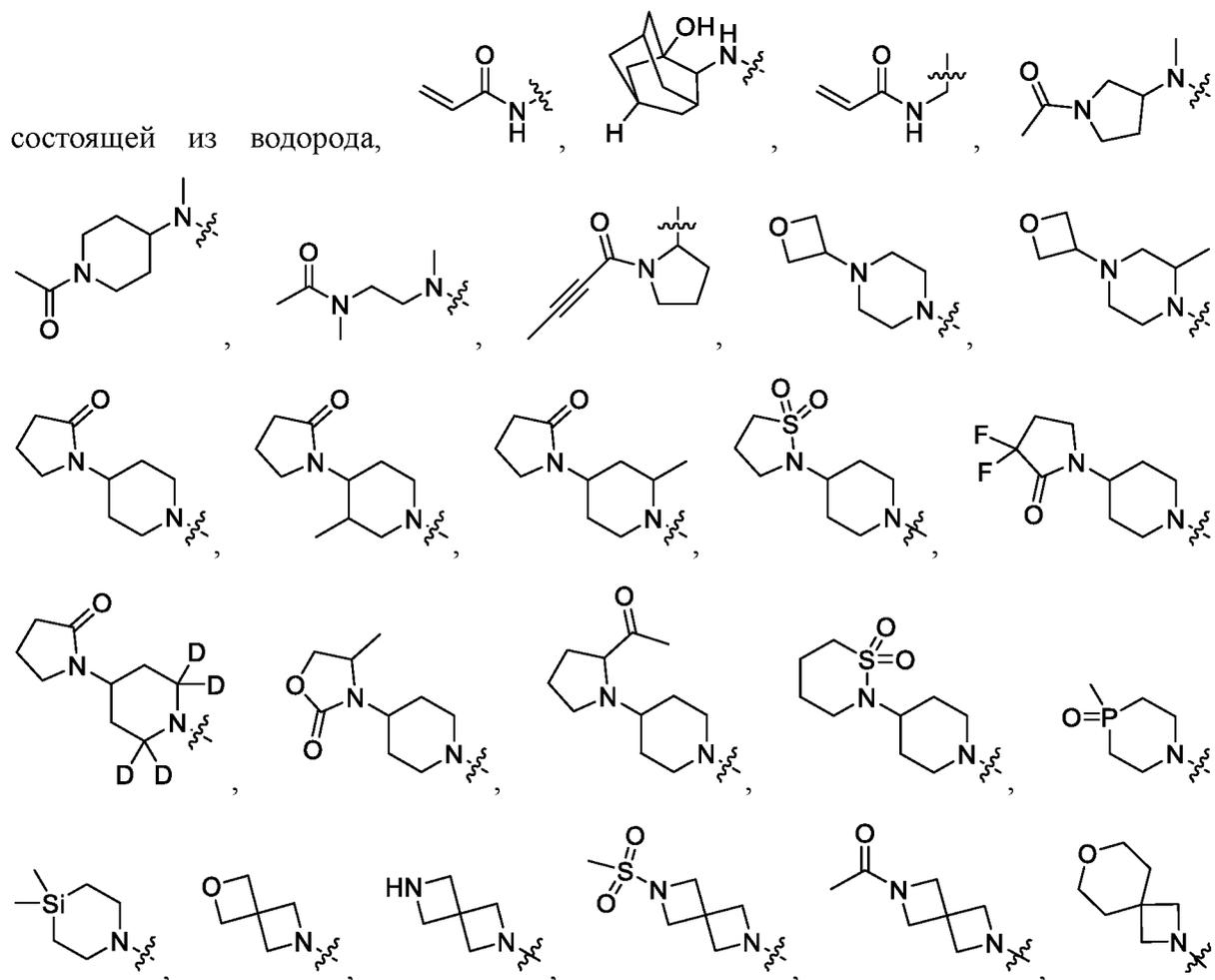


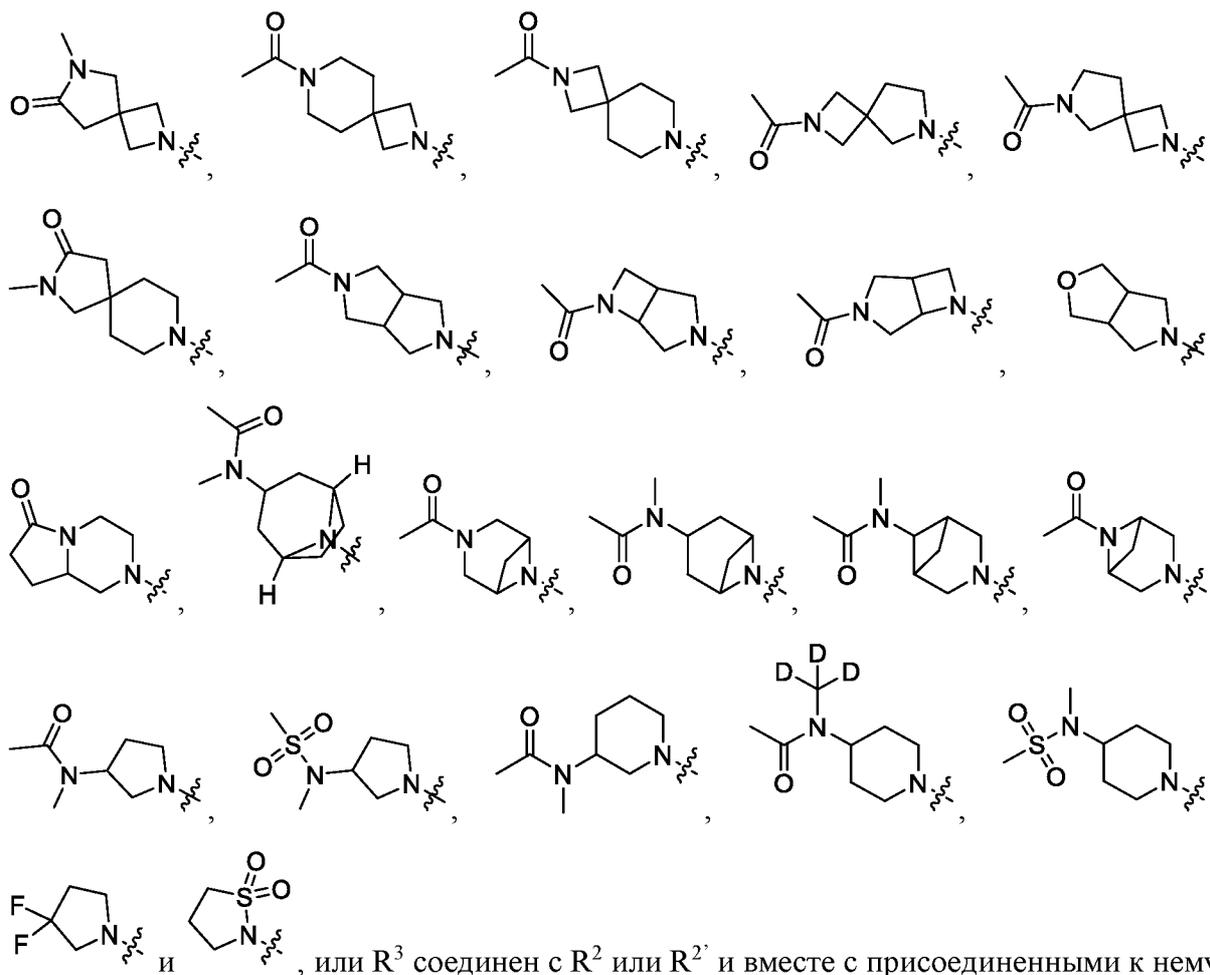
В некоторых воплощениях один из R^2 и R^2 представляет собой водород, а другой

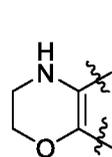
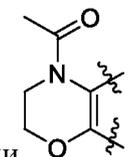




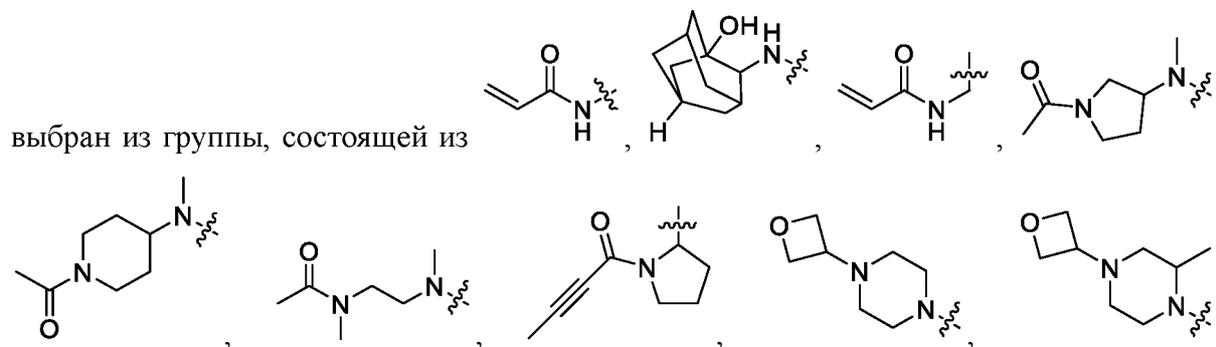
В некоторых воплощениях R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы,

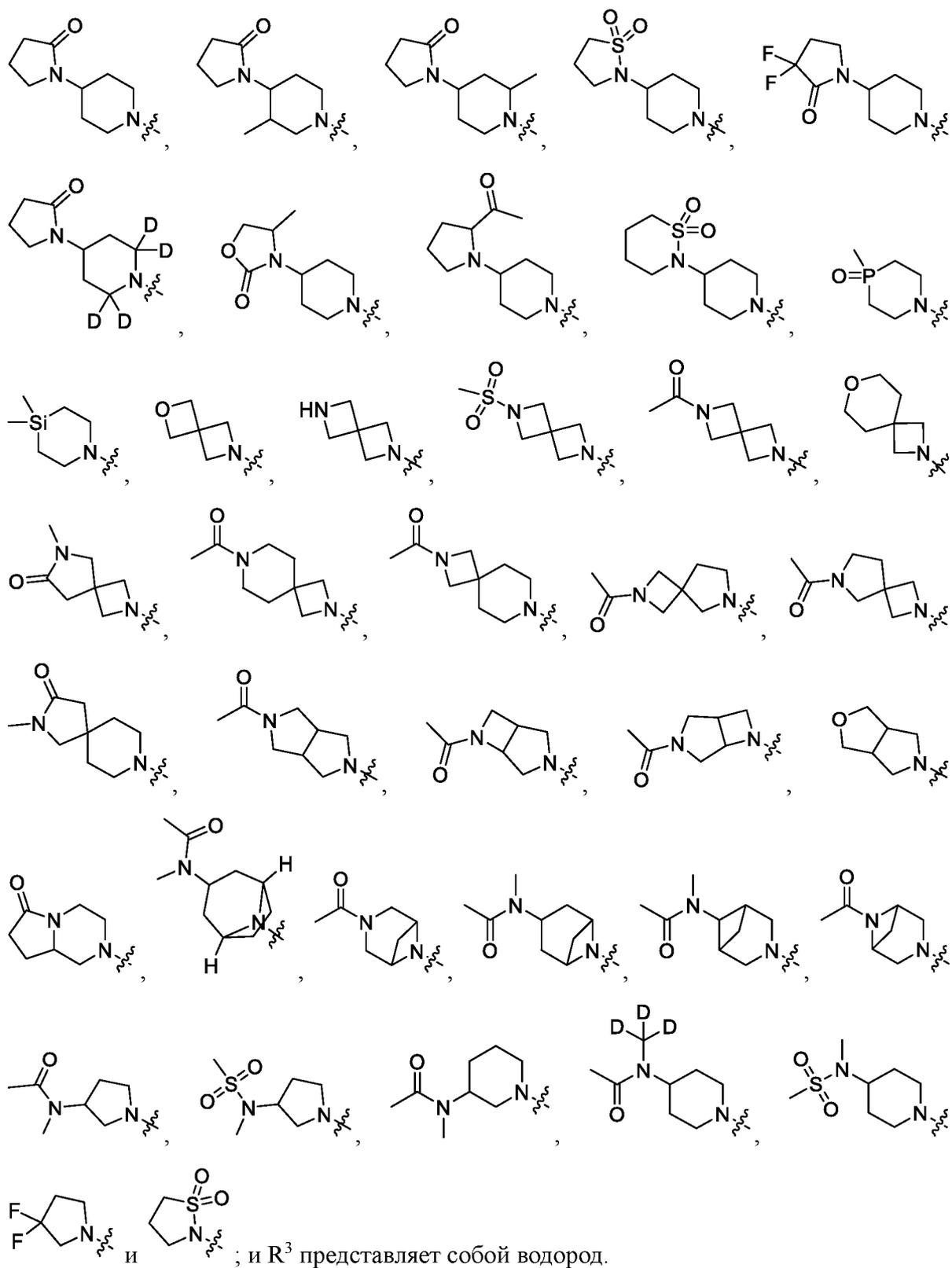




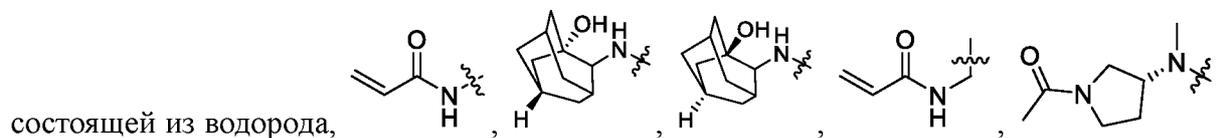
атомами углерода образует группу  или  , и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

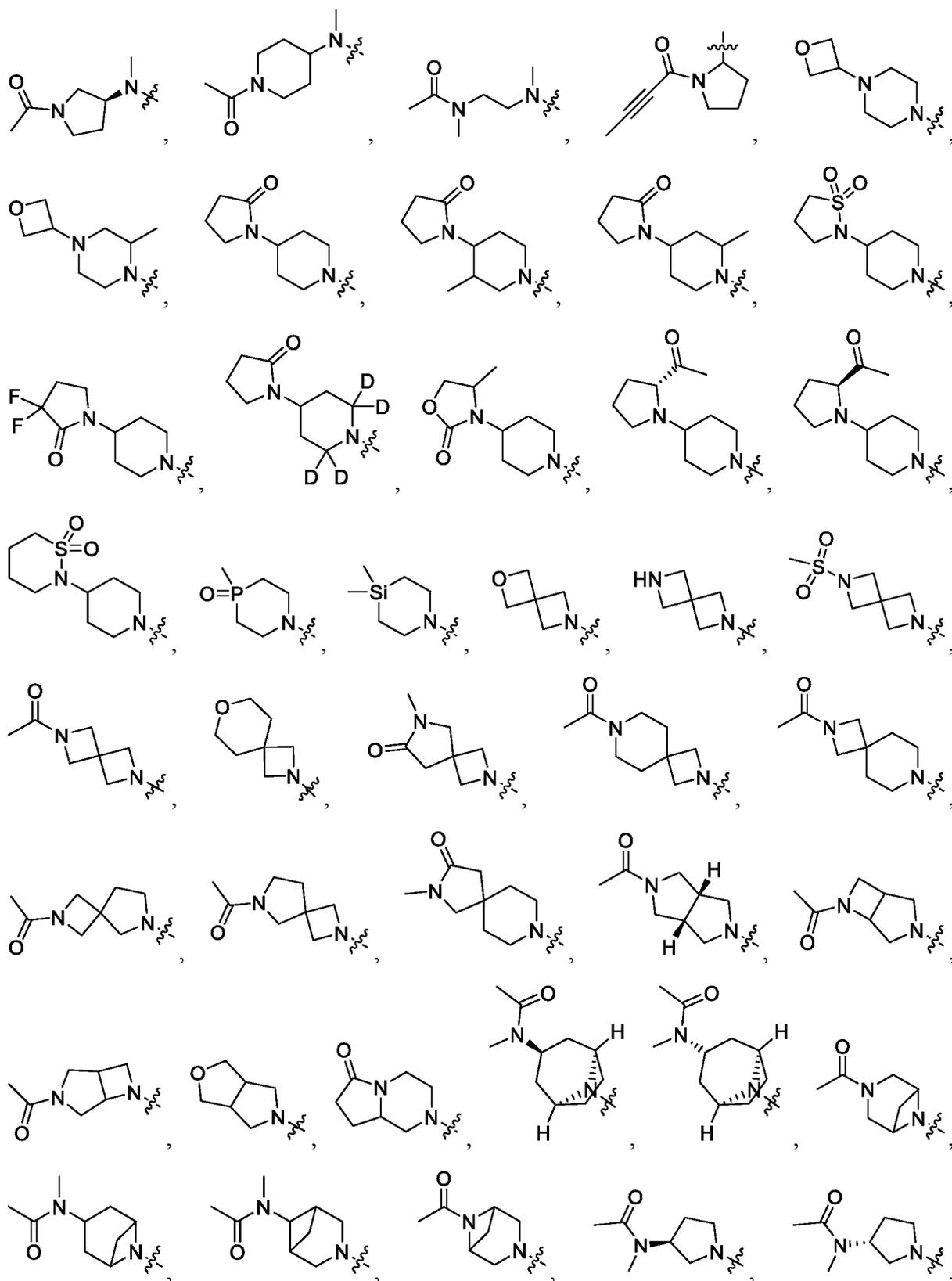
В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой

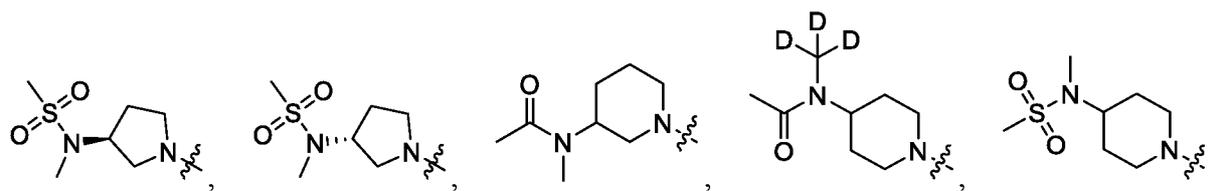


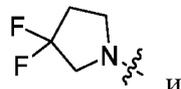
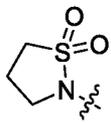


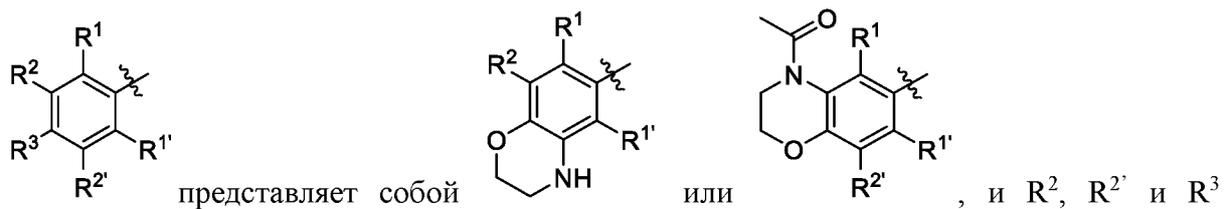
В некоторых воплощениях R², R^{2'} и R³ каждый независимо выбран из группы,





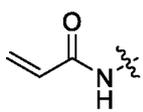
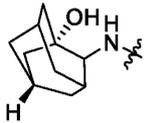
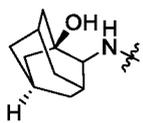
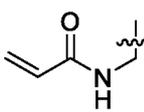


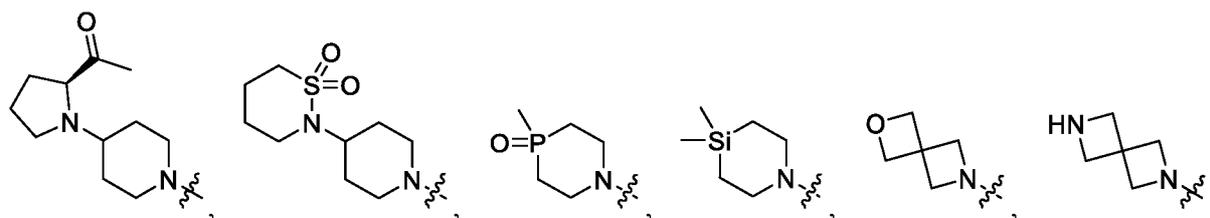
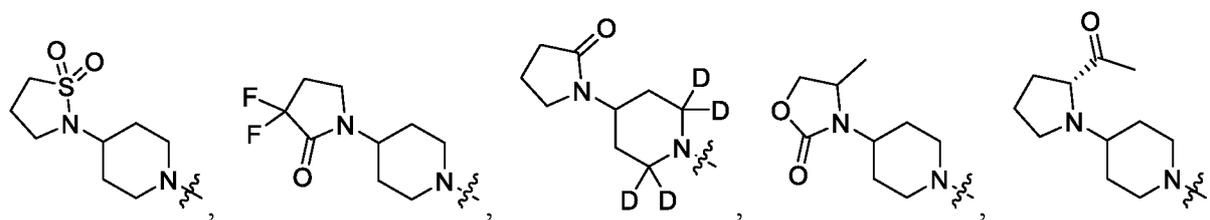
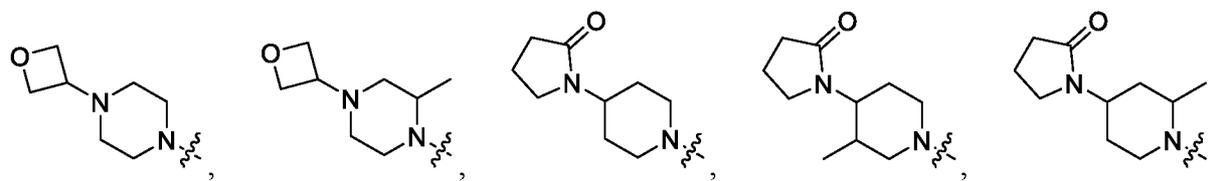
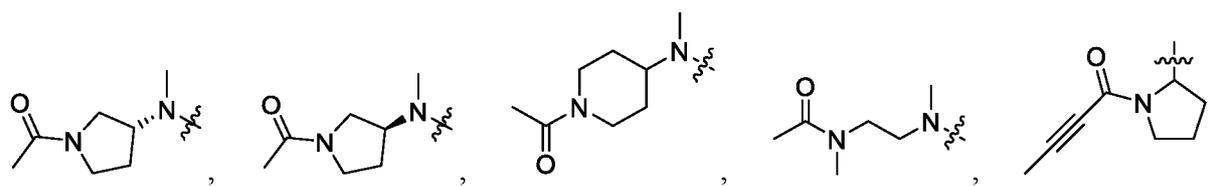
и  , или  , или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$, так что структурная единица

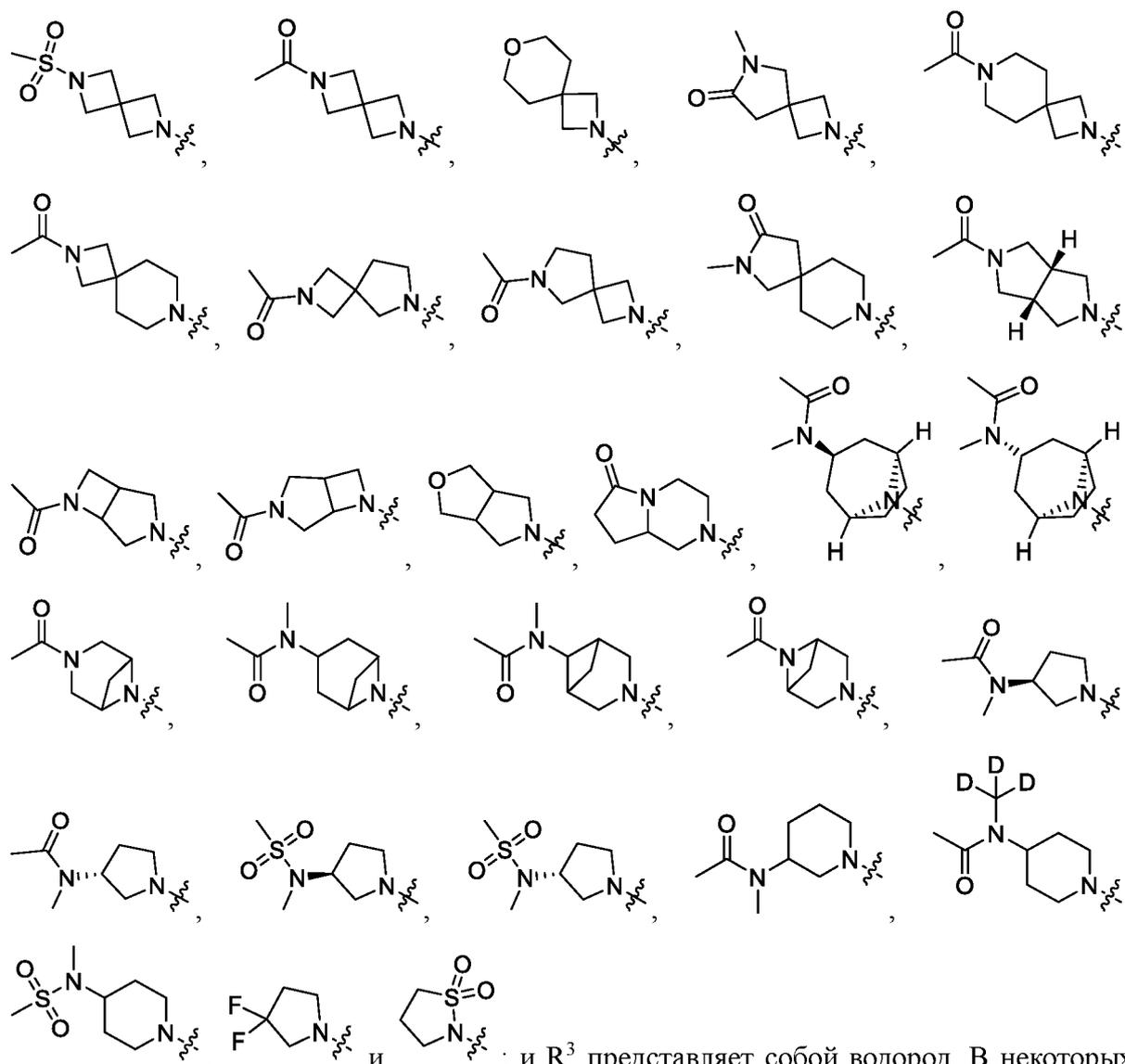


одновременно не являются водородом.

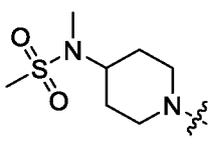
В некоторых воплощениях один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород, а другой

выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,





и R^3 представляет собой водород. В некоторых воплощениях, когда R^2 , $R^{2'}$ или R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из

водорода и , R^1 или $R^{1'}$ представляет собой фтор.

В некоторых воплощениях 2 из R^2 , $R^{2'}$ или R^3 представляют собой водород.

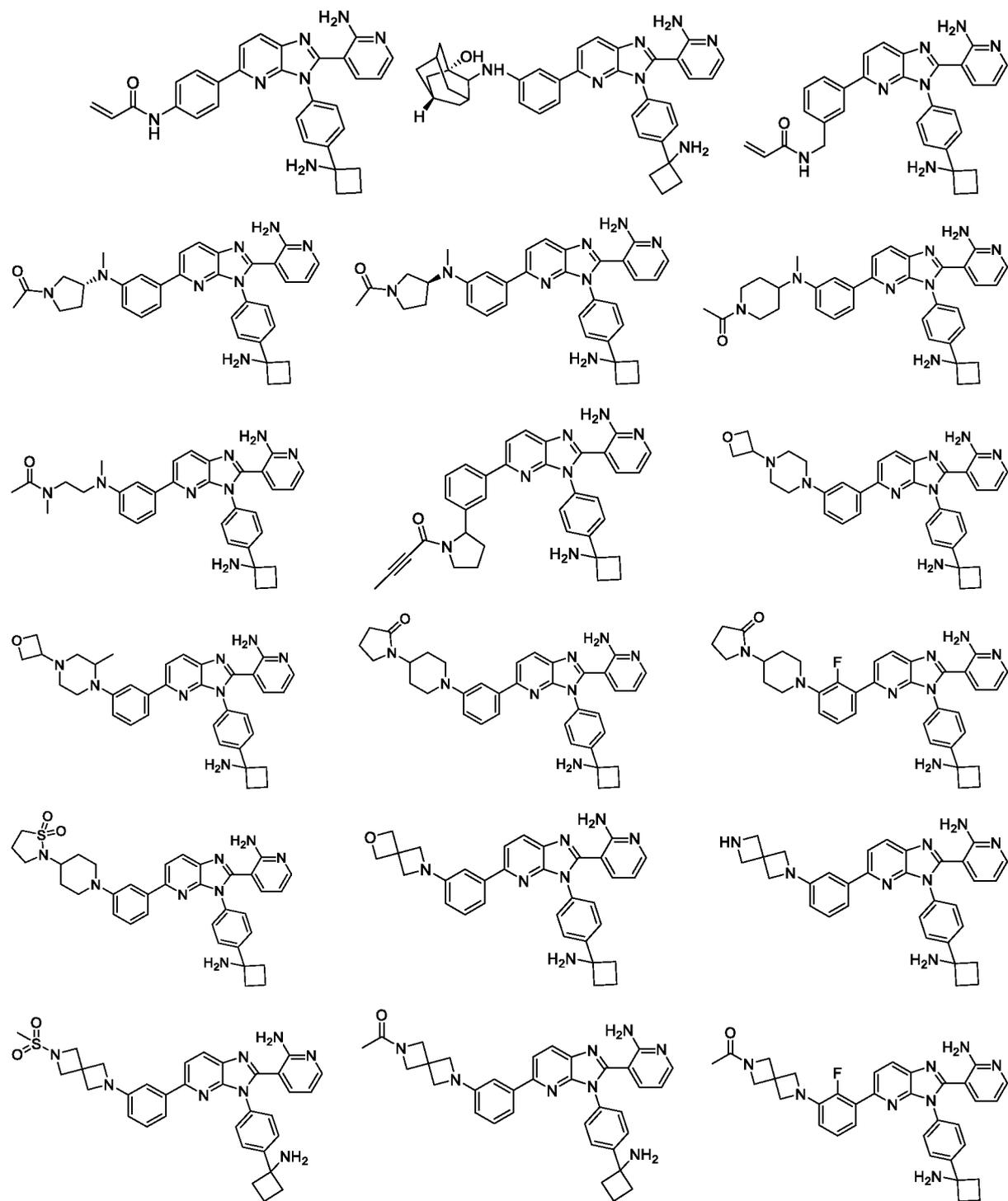
В некоторых воплощениях R^2 и $R^{2'}$ представляют собой водород, а R^3 не является водородом.

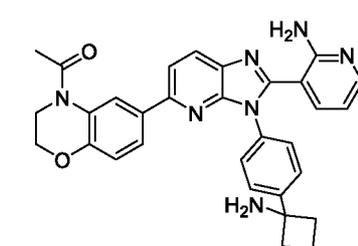
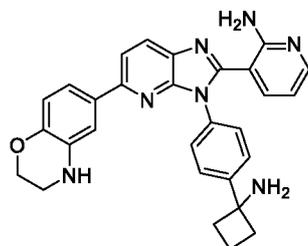
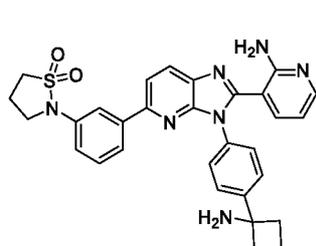
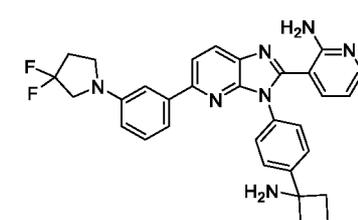
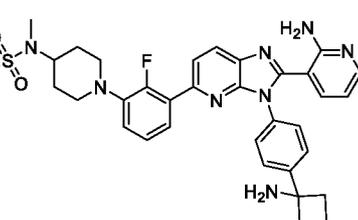
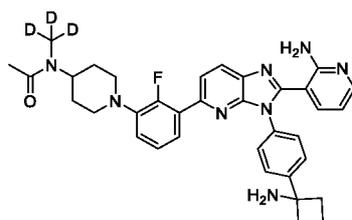
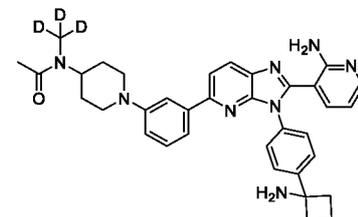
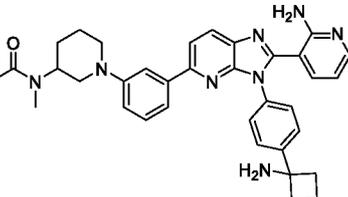
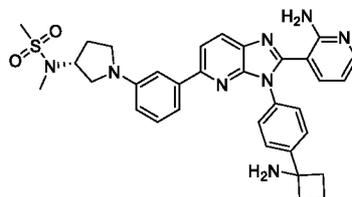
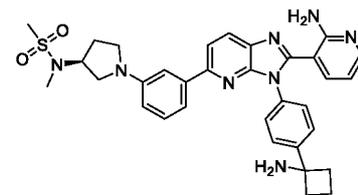
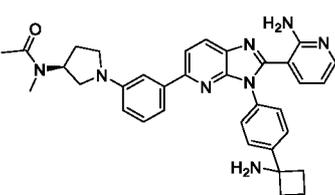
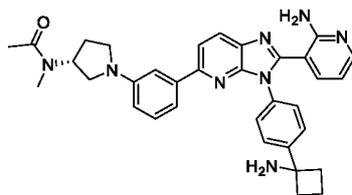
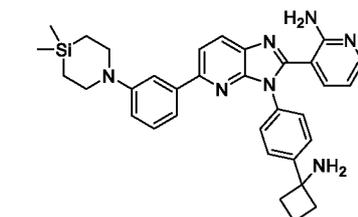
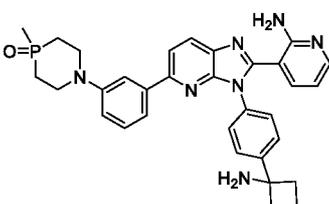
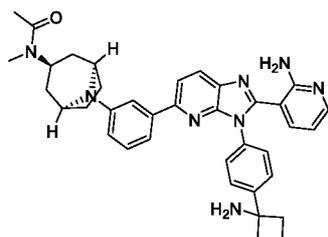
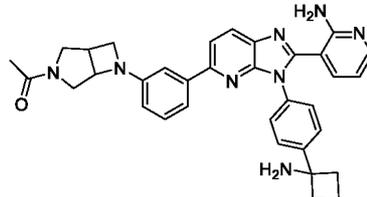
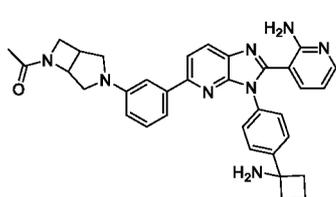
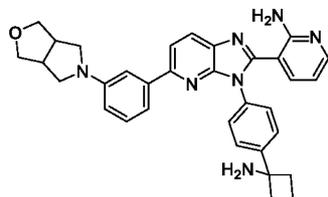
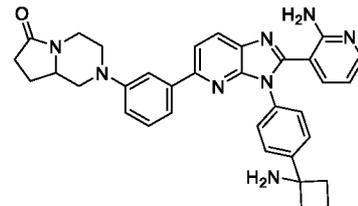
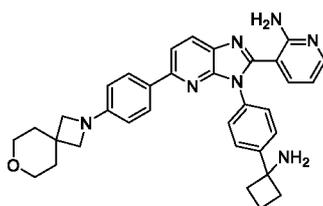
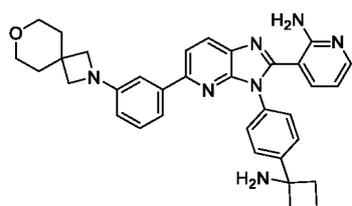
В некоторых воплощениях R^2 не является водородом, а $R^{2'}$ и R^3 представляют собой водород.

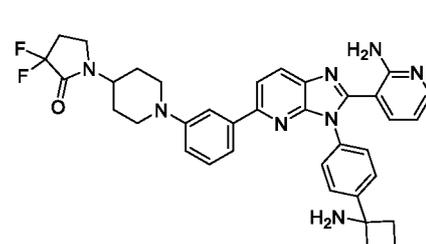
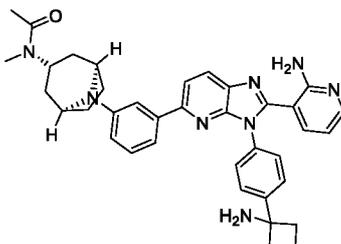
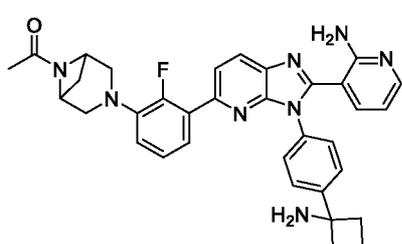
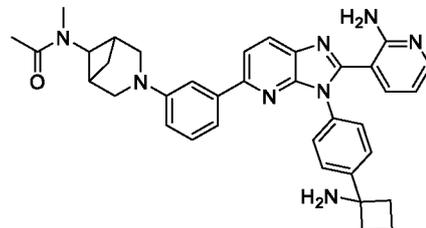
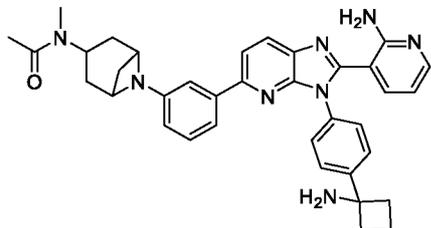
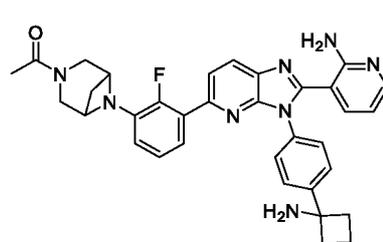
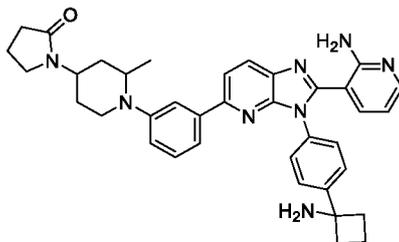
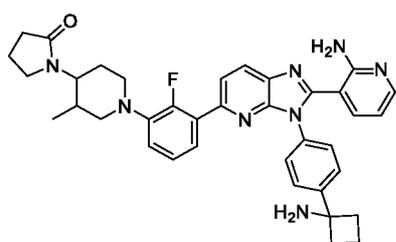
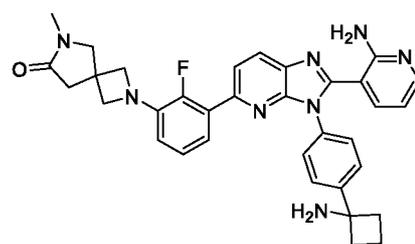
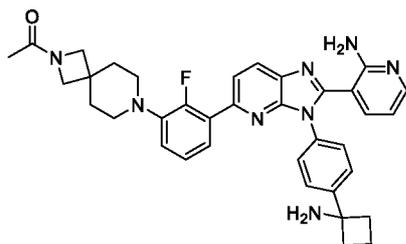
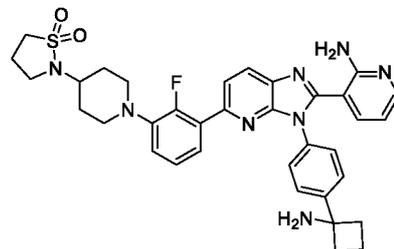
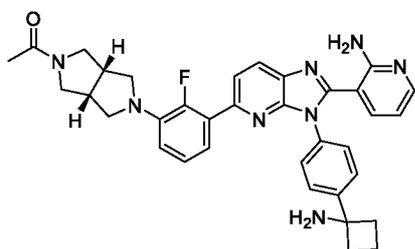
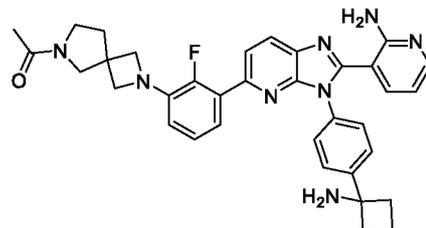
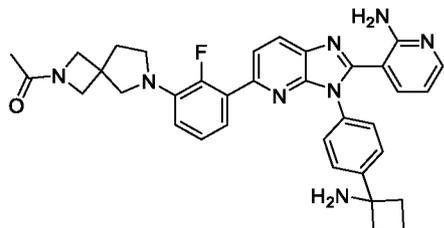
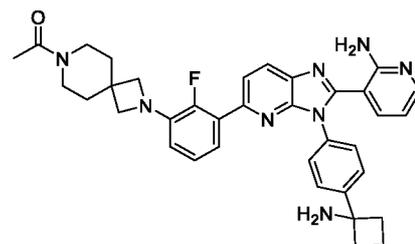
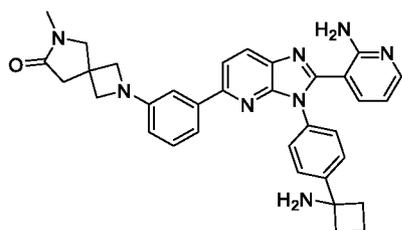
В некоторых воплощениях $R^{2'}$ не является водородом, а R^2 и R^3 представляют собой водород.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение охватывает переменные, определенные выше, и их воплощения, а также любые их комбинации.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль:







В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, описанные выше, для применения в лечении заболевания, опосредованного киназой Akt.

В некоторых воплощениях заболевание, опосредованное киназой Akt, выбрано из рака, например рака предстательной железы и рака эндометрия.

Соединение по настоящему изобретению обладает значительным ингибирующим действием на фосфорилирование клеток LNcap и киназы AKT1 (S473) клеток LNcap, и обладает значительной клеточной активностью, низкой токсичностью, хорошими фармакокинетическими свойствами, сильным ингибирующим действием на опухоли *in vivo* и тому подобным.

Определения

Если не оговорено особо, следующие термины, используемые здесь, имеют следующие значения. Определенный термин, если не оговорено особо, не следует рассматривать как неопределенный или неясный, а следует истолковывать в соответствии с его общепринятым значением в данной области техники. При ссылке здесь на товарный знак подразумевается, что она относится к соответствующему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более чем один атом водорода у конкретного атома замещен заместителями, при условии, что валентность конкретного атома нормальная, а полученное соединение является стабильным. Когда заместителем является оксо (то есть =O), это означает, что замещены два атома водорода, и у ароматической группы оксо отсутствует. Кето-замещения у ароматической группировки нет.

Термин "возможный" или "возможно" означает, что последующее описываемое событие или обстоятельство может иметь место, но не обязательно. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда событие или обстоятельство не имеет места. Например, этил, "возможно" замещенный галогеном, означает, что этил может быть незамещенным (CH₂CH₃), монозамещенным (например CH₂CH₂F), полизамещенным (например CHFCH₂F, CH₂CHF₂ и тому подобное) или полностью замещенным (CF₂CF₃). Специалистам в данной области техники будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более чем один заместитель,

любые замещения или схемы замещения, которые не могут существовать или не могут быть пространственно синтезированы, не представлены.

Используемый здесь C_{m-n} означает, что группа имеет целое число атомов углерода в указанном диапазоне. Например, " C_{1-6} " означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода.

Когда какая-либо переменная (например R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, эту переменную определяют независимо в каждом случае. Поэтому, например, если группа замещена двумя R, определение каждого R является независимым.

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



показывает, что замещение может происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила.

Термин "галоген-" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и иоду.

Термин "гидрокси" относится к группе -ОН.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "алкил" относится к углеводородному радикалу с общей формулой C_nH_{2n+1} , причем n представляет собой целое число от 1 до 20. Алкил может быть линейным или разветвленным. Алкил здесь может содержать от 1 до 10 атомов углерода (C_1 - C_{10} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), от 1 до 4 атомов углерода (C_1 - C_4 алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (C_1 - C_3 алкил). Например, термин " C_{1-6} алкил" относится к алкилам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода (например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил и 2-метилпентил). Алкильные группировки (то есть алкил) групп алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонил и алкилтио определены так же, как указано выше.

Термин "алкоксил" относится к -О-алкилу.

Термин "аминоалкил" относится к -алкил-NH₂.

Термин "алкилацил" относится к -C(O)-алкилу.

Термин "алкилсульфонил" относится к -SO₂-алкилу.

Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу, состоящему из атомов углерода и атомов водорода с по меньшей мере одной двойной связью. Алкенил здесь может содержать 2-10 атомов углерода (C_2 - C_{10} алкенил), 2-6 атомов углерода (C_2 - C_6 алкенил) или 2-4 атома углерода (C_2 - C_4 алкенил). Неограничивающие примеры алкенила включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, изобутенил, 1,3-бутадиенил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

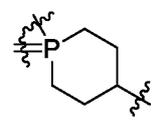
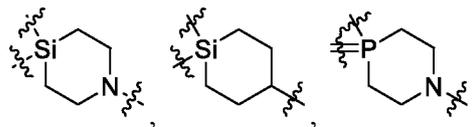
Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу, состоящему из атомов углерода и атомов водорода с по меньшей мере одной тройной связью. Алкинил здесь может содержать 2-10 атомов углерода (C_2 - C_{10} алкинил), 2-6 атомов углерода (C_2 - C_6 алкинил) или 2-4 атома углерода (C_2 - C_4 алкинил). Неограничивающие примеры алкинила включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1,3-бутадиинил ($-C\equiv C-C\equiv CH$) и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин "циклоалкил" относится к углеродному кольцу, которое полностью насыщено и может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Циклоалкил здесь может представлять собой 3-12-членный циклоалкил, 3-10-членный циклоалкил, 5-10-членный циклоалкил, 3-8-членный циклоалкил или 3-6-членный циклоалкил. Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин "гетероциклил" относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе) неароматическому кольцу, которое может существовать в форме моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Гетероциклил здесь может представлять собой 3-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота. Гетероциклил здесь может представлять собой 4-12-членный гетероциклил, 4-8-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероциклил, 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Здесь "5-6-членный

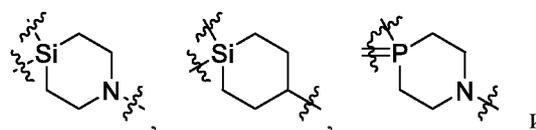
моногогетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода" может содержать 1 или 2 атома азота. Здесь "5-6-членный моногогетероцикл, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора" может содержать 1 атом кремния или 1 атом фосфора и 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Неограничивающие примеры гетероцикла включают оксиранил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, пирролидинил, N-метилпирролидил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4H-пиранил,

морфолинил, сульфоморфолинил, тетрагидротиенил,

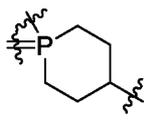


и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин "гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенной циклической группе, которая может существовать в форме моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Гетероциклоалкил здесь может представлять собой 3-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота. Гетероциклоалкил здесь может представлять собой 4-12-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 4-5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают оксиранил, тиранил и азиранил, но не ограничиваются ими; неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают азетидинил, оксетанил и тиетанил, но не ограничиваются ими; примеры 5-членного гетероциклоалкила включают тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, и тетрагидропиразолил, но не ограничиваются ими; примеры 6-членного гетероциклоалкила включают пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил,



тиоморфолинил, 1,3-дитианил, 1,4-дитианил, и

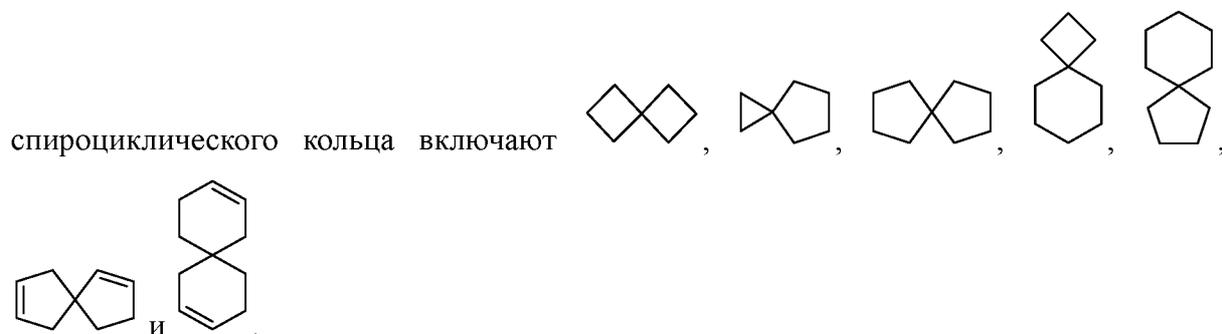


, но не ограничиваются ими; примеры 7-членных гетероциклоалкилов включают азациклогептан, оксациклогептан и тиоциклогептан, но не ограничиваются ими. Предпочтительно, гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 атомов в кольце.

Термин "моногоheterоциклил" относится к моноциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным или частично ненасыщенным (но не полностью насыщенным ароматическим) и имеет от 3 до 10 атомов в кольце или от 4 до 6 атомов в кольце. Моногоheterоциклил здесь может представлять собой 3-10-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота. Моногоheterоциклил здесь может представлять собой 3-10-членное кольцо, 3-8-членное кольцо, 3-7-членное кольцо или 4-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры моногоheterоциклического кольца включают оксирановое кольцо, тетрагидрофурановое кольцо, дигидрофурановое кольцо, 3,4-дигидрофурановое кольцо, 3,6-дигидрофурановое кольцо, тетрагидропиррольное кольцо, дигидропиррольное кольцо, пиперидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, морфолиновое кольцо, тетрагидропиразольное кольцо, тетрагидротиофеновое кольцо и тому подобное.

Термин "моногоheterоциклоалкил" относится к полностью насыщенному моноциклическому кольцу, имеющему от 3 до 10 атомов в кольце или от 4 до 6 атомов в кольце. Моногоheterоциклоалкил здесь может представлять собой 3-10-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота. Моногоheterоциклоалкил здесь может представлять собой 3-10-членное, 3-8-членное, 3-7-членное или 4-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры моногоheterоциклоалкила включают оксирановое кольцо, тетрагидрофурановое кольцо, тетрагидропиррольное кольцо, пиперидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, морфолиновое кольцо, тетрагидропиразольное кольцо, тетрагидротиофеновое кольцо и тому подобное.

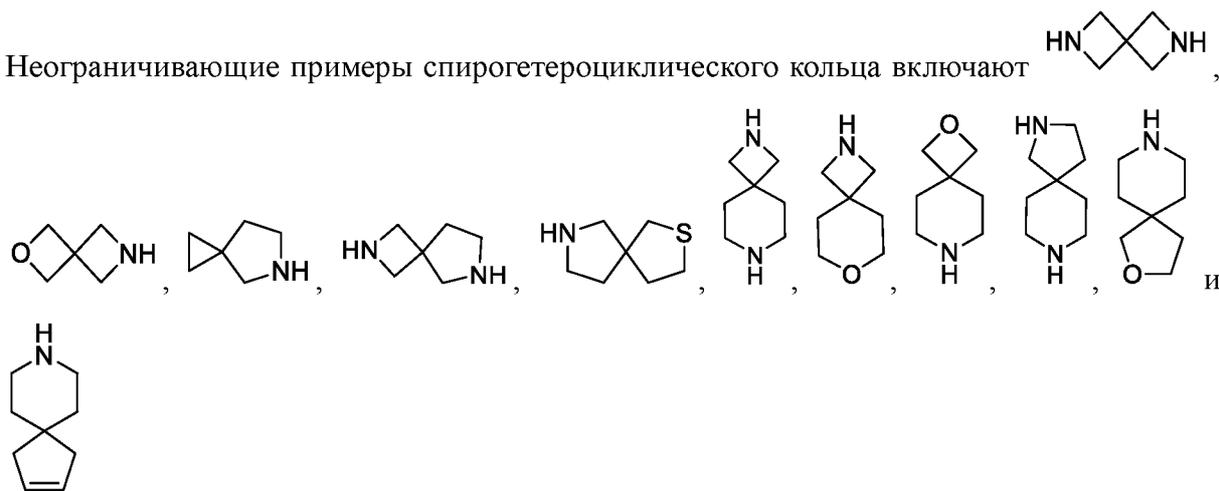
Термин "спироциклил" относится к полициклическому кольцу, которое является полностью насыщенным или частично ненасыщенным (но не полностью насыщенным ароматическим) и имеет общий атом углерода (называемый спироатомом) с 5-20-членными моноциклическими кольцами. Spiroциклил предпочтительно является 6-14-членным, более предпочтительно 6-10-членным, 7-9-членным или 10-членным. В зависимости от числа общих спироатомов, имеющих у колец, спироциклическое кольцо может являться моноспироциклическим кольцом, биспироциклическим кольцом или полиспироциклическим кольцом, предпочтительно моноспироциклическим кольцом или биспироциклическим кольцом, и более предпочтительно 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным моноспироциклическим кольцом. Неограничивающие примеры



Термин "спироциклоалкил" относится к полностью насыщенному спироциклилу.

Термин "спирогетероциклил" относится к спирокольцу, один или более чем один кольцевой атом которого является гетероатомом, выбранными из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота (предпочтительно 1 или 2 гетероатома, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из N, O и/или S), при этом остальные атомы кольца являются атомами углерода. Spiрогетероциклил предпочтительно является 6-14-членным, более предпочтительно 6-10-членным, или 7-9-членным, или 10-членным. В зависимости от числа общих спироатомов, имеющих у колец, спирогетероциклическое кольцо может представлять собой моноспирогетероциклическое кольцо, биспирогетероциклическое кольцо или полиспирогетероциклическое кольцо, предпочтительно моноспирогетероциклическое кольцо или биспирогетероциклическое кольцо, и более предпочтительно 4-членное/4-членное, 4-членное/5-членное, 4-членное/6-членное, 5-членное/5-членное или 5-членное/6-членное моноспирогетероциклическое кольцо, предпочтительно каждое кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и/или S.

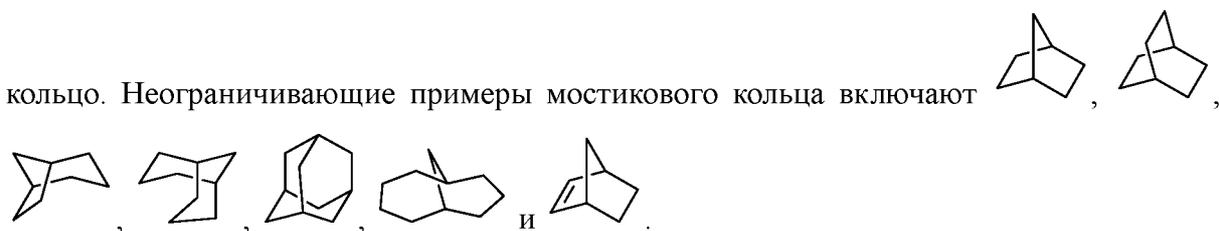
Неограничивающие примеры спирогетероциклического кольца включают



Термин "спирогетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному спирогетероциклилу.

Термин "мостиковый циклил" относится к полностью состоящему из атомов углерода полициклическому кольцу, которое является полностью насыщенным или частично ненасыщенным (но не полностью насыщенным ароматическим) и имеет от 5 до 20 кольцевых атомов, при этом два кольца имеют 3 или более общих кольцевых атомов. Мостиковый циклил предпочтительно представляет собой 6-14-членное полициклическое кольцо и более предпочтительно 6-10-членное полициклическое кольцо. В зависимости от количества образованных колец мостиковое кольцо может представлять собой бициклическое, трициклическое, тетрациклическое или полициклическое мостиковое кольцо, предпочтительно бициклическое или трициклическое мостиковое кольцо и более предпочтительно бициклическое мостиковое

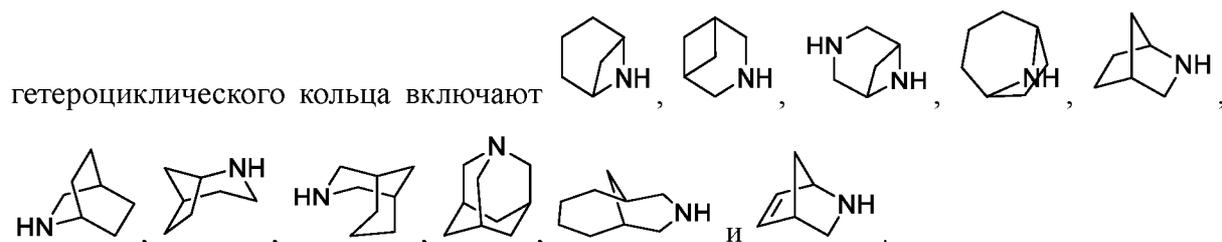
кольцо. Неограничивающие примеры мостикового кольца включают



Термин "мостиковый циклоалкил" относится к полностью насыщенному мостиковому циклилу.

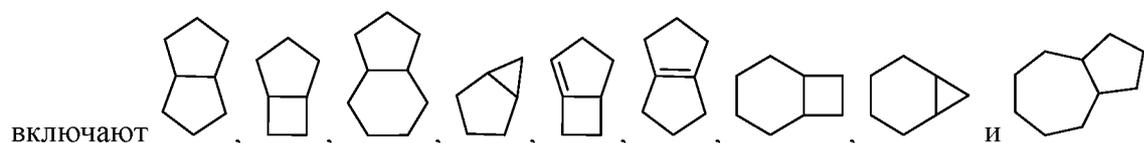
Термин "мостиковый гетероциклил" относится к мостиковому кольцу, в котором один или более чем один атом кольца является гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота (предпочтительно 1 или 2 гетероатома, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из N, O и/или S), при этом остальные атомы кольца являются атомами углерода. Мостиковый гетероциклил

предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 6-10-членным, 7-9-членным, 7-членным или 8-членным. В зависимости от количества образованных колец мостиковое гетероциклическое кольцо может представлять собой бициклическое, трициклическое, тетрациклическое или полициклическое мостиковое гетероциклическое кольцо, предпочтительно бициклическое или трициклическое мостиковое гетероциклическое кольцо и более предпочтительно бициклическое мостиковое гетероциклическое кольцо. Неограничивающие примеры мостикового



Термин "мостиковый гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному мостиковому гетероциклилу.

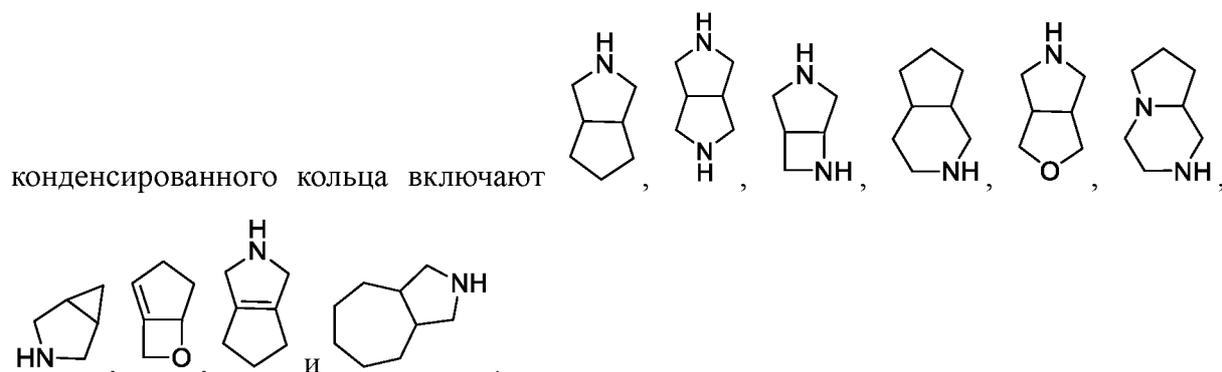
Термин "конденсированный циклил" относится к полностью состоящему из атомов углерода полициклическому кольцу, которое является полностью насыщенным или частично ненасыщенным (но не полностью насыщенным ароматическим) и имеет от 5 до 20 кольцевых атомов, при этом два кольца имеют 2 общих кольцевых атома. Конденсированный циклил предпочтительно представляет собой 6-14-членное полициклическое кольцо и более предпочтительно 6-10-членное полициклическое кольцо. В зависимости от количества образованных колец конденсированное кольцо может представлять собой бициклическое, трициклическое, тетрациклическое или полициклическое конденсированное кольцо, предпочтительно бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо и более предпочтительно бициклическое конденсированное кольцо. Неограничивающие примеры конденсированного кольца



Термин "конденсированный циклоалкил" относится к полностью насыщенному конденсированному циклилу.

Термин "конденсированный гетероциклил" относится к конденсированному кольцу, в котором один или более чем один атом кольца является гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота

(предпочтительно 1 или 2 гетероатома, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из N, O и/или S), при этом остальные атомы кольца являются атомами углерода. Конденсированный гетероциклил предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 6-10-членным, 7-10-членным, 7-членным, 8-членным или 9-членным. В зависимости от количества образованных колец, мостиковое гетероциклическое кольцо может представлять собой бициклическое, трициклическое или полициклическое мостиковое гетероциклическое кольцо, предпочтительно бициклическое мостиковое гетероциклическое кольцо. Неограничивающие примеры



Термин "конденсированный гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному конденсированному гетероциклилу.

Все описанные выше группы могут быть возможно замещены одним или более чем одним (например 1, 2 или 3) заместителем, включая дейтерий, гидроксиль, галоген (F, Cl, Br, или I), $\text{O}^{\frac{\pm}{2}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилацил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилацил-N($\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил)-, но не ограничиваясь ими.

Термин "лечение" или "проведение лечения" означает введение соединения или композиции, описанных здесь, для ослабления или подавления заболевания или одного или более чем одного симптома, связанного с заболеванием, и включает:

(1) ингибирование заболевания или болезненного состояния, то есть остановку его прогрессирования; и

(2) облегчение заболевания или болезненного состояния, то есть способствование его регрессу.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, раскрытого здесь, для (1) лечения конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (2) облегчения, ослабления или подавления одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства. Количество соединения по настоящему изобретению, составляющее "терапевтически эффективное

количество", варьирует в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, пути введения, и возраста млекопитающего, которого лечат, но может быть легко определено специалистами в данной области техники в соответствии с их знаниями и настоящим раскрытием.

Терапевтические дозы соединений, раскрытых здесь, могут быть определены в соответствии, например, с конкретным применением лечения, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента, а также усмотрением врача, назначающего препарат. Доля или концентрация соединения, раскрытого здесь, в фармацевтической композиции может не быть постоянной и зависит от множества факторов, включая дозы, химические свойства (например гидрофобность) и способы введения. Например, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в виде физиологического забуференного водного раствора для парентерального введения, содержащего приблизительно 0,1-10% (масс./об.) соединения. Определенная типичная дозировка составляет от приблизительно 1 мкг/кг массы тела/сутки до приблизительно 1 г/кг массы тела/сутки. В некоторых воплощениях дозировка составляет от приблизительно 0,01 мг/кг массы тела/сутки до приблизительно 100 мг/кг массы тела/сутки. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных величин, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав эксципиентов и путь введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы на основе кривых доза-ответ, полученных с помощью тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

Термин "фармацевтически приемлемый" использован здесь для тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или осложнений, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль, например, может представлять собой соль металла, аммонийную соль, соль, образованную органическим основанием, соль, образованную неорганической кислотой, соль, образованную органической кислотой, соль, образованную основной или кислой аминокислотой, и тому подобное.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси, состоящей из одного или более чем одного соединения или его соли, раскрытых здесь, и фармацевтически

приемлемого эксципиента. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения соединения субъекту. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены обычными способами в данной области техники, например посредством смешивания соединения по настоящему изобретению или его соли с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Термин "фармацевтически приемлемые эксципиенты" относится к эксципиентам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на субъект и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, например, углевод, воск, водорастворимые и/или водонабухающие полимеры, гидрофильное или гидрофобное вещество, желатин, масло, растворитель и вода.

Слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" или "содержащий", будут понятны в неограничивающем, неисключающем смысле, то есть "включая, но не ограничиваясь".

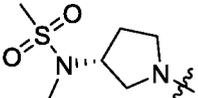
Соединения и промежуточные соединения, раскрытые здесь, могут также существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимопревращаться за счет низкого энергетического барьера. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) включает взаимопревращение за счет переноса протона, например, кето-енольную изомерию и имин-енаминную изомерию. Конкретным примером протонного таутомера является имидазольная группировка, в которой протон может переноситься между двумя кольцевыми атомами азота. Валентная таутомерия включает взаимопревращение путем перегруппировки некоторых связывающих электронов.

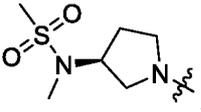
Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, которые идентичны указанным здесь, но имеют один или более чем один атом, замененный атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, раскрытые здесь, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Некоторые изотопно-меченые соединения, раскрытые здесь (например меченные с помощью ^3H и ^{14}C), могут быть использованы для анализа распределения соединений и/или субстрата в тканях. Изотопы тритий (то есть ^3H) и углерод-14 (то есть ^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут быть использованы в исследованиях посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения степени занятости субстратом. Изотопно-меченые соединения, раскрытые здесь, обычно могут быть получены посредством выполнения процедур, аналогичных тем, которые раскрыты в схемах и/или примерах ниже, при замене не меченного изотопом реагента на изотопно-меченый реагент.

Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (то есть ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение дозировки) в результате большей метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах, когда замена на дейтерий может быть частичной или полной, где частичная замена на дейтерий относится к замене по меньшей мере одного атома водорода на по меньшей мере один дейтерий. Атомы водорода в метиле в примерах все дейтерированы с образованием метил- d_3 , но не ограничиваются этим.

Соединение, раскрытое здесь, может быть асимметрическим, например, иметь один или более чем один стереоизомер. Если не оговорено особо, включены все стереоизомеры, например энантиомеры и диастереоизомеры. Соединение с асимметрическими атомами углерода, раскрытое здесь, может быть выделено в оптически чистой форме или в рацемической форме. Оптически чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или может быть синтезирована с использованием

хирального исходного вещества или хирального реагента. Например,  и

, содержащиеся в структуре соединения являются (R)- и (S)-энантиомерами.

Если не оговорено особо, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена связью, обозначенной клиновидной сплошной линией () , и связью, обозначенной клиновидной пунктирной линией () , а относительная конфигурация

стереогенного центра представлена связью, обозначенной прямой сплошной линией (—), и связью, обозначенной прямой пунктирной линией (----). Волнистая линия (~~~~) представляет собой связь, обозначенную клиновидной сплошной линией (▲), или связь, обозначенную клиновидной пунктирной линией (▲----), или волнистая линия (~~~~) представляет собой связь, обозначенную прямой сплошной линией (—), и связь, обозначенную прямой пунктирной линией (----).

Если не оговорено особо, когда в соединении присутствует структура двойной связи, такая как углерод-углеродная двойная связь, углерод-азотная двойная связь и азот-азотная двойная связь, и каждый атом двойной связи связан с двумя различными заместителями (в двойной связи, включающей атом азота, неподеленная пара электронов на атоме азота рассматривается как заместитель, к которому присоединяется атом азота), если атом двойной связи соединения и его заместители связаны волнистой линией (~~~~), это означает, что соединение существует в форме (Z)-изомера, (E)-изомера или смеси двух изомеров.

Фармацевтическая композиция, раскрытая здесь, может быть приготовлена посредством объединения соединения, раскрытого здесь, с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом, и может быть приготовлена в виде, например, твердого, полутвердого, жидкого или газообразного препарата, такого как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекция, лекарственная форма для ингаляции, гель, микросфера и аэрозоль.

Обычные способы введения соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают пероральное, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, интраокулярное, внутрибрюшное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение, но не ограничиваются ими.

Фармацевтическая композиция, раскрытая здесь, может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, растирание в порошок, эмульгирование и лиофилизация.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция находится в форме для перорального применения. Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде препарата посредством смешивания активных соединений с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, хорошо известными в

данной области техники. Эти эксципиенты позволяют приготовить раскрытое здесь соединение в виде таблеток, пилюль, пастилок, драже, капсул, жидкостей, гелей, взвесей, суспензий и так далее для перорального введения пациенту.

Твердая композиция для перорального применения может быть приготовлена посредством обычного смешивания, наполнения или таблетирования. Например, она может быть получена следующим способом: смешивание активных соединений с твердыми эксципиентами, возможно измельчение полученной смеси, добавление дополнительных подходящих эксципиентов, если необходимо, и превращение смеси в гранулы для получения ядер таблеток или драже. Подходящие эксципиенты включают: связующие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие агенты, подсластители или ароматизаторы и тому подобное, но не ограничиваются ими.

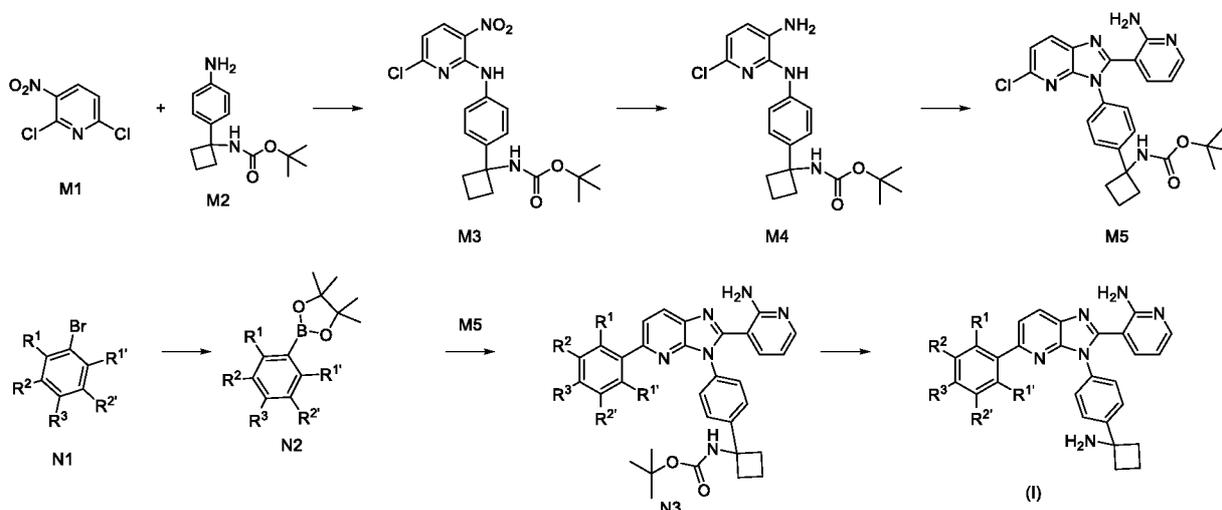
Фармацевтические композиции также могут быть пригодны для парентерального введения, например, в виде стерильных растворов, суспензий или лиофилизированных продуктов в подходящих стандартных лекарственных формах.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные воплощения, перечисленные ниже, воплощения, образованные посредством их комбинирования с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные воплощения включают примеры по настоящему изобретению, но не ограничиваются ими.

Химические взаимодействия раскрытых здесь воплощений проводят в соответствующем растворителе, который должен быть подходящим для химических изменений по настоящему изобретению, а также необходимых реагентов и веществ. Для получения соединений, раскрытых здесь, специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбрать способ синтеза или схему реакции на основе существующих воплощений.

Важным критерием при планировании пути синтеза в данной области техники является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, амина в настоящем изобретении). Например, может быть дана ссылка на *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Все ссылки, приведенные здесь, включены посредством ссылки во всей их полноте.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), раскрытое здесь, может быть получено специалистом в области органического синтеза с использованием стандартных способов в данной области техники посредством следующих путей:

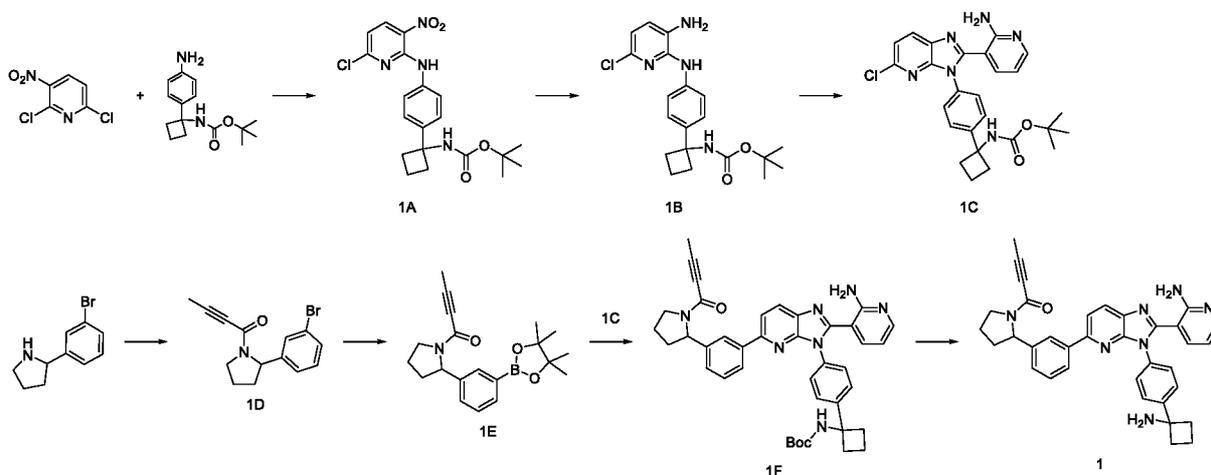


где R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ и R^3 являются такими, как определено выше.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для ясности настоящее изобретение далее описано с помощью следующих примеров, которые, однако, не предназначены для ограничения объема изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные примеры по настоящему изобретению могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Все реагенты имеются в продаже и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Пример 1: получение Соединения 1



Стадия А: получение соединения 1А

N,N-диизопропилэтиламин (13,4 г) медленно по каплям добавляли в раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (20,0 г) и *трет*-бутил-(1-(4-аминофенил)циклобутил)карбамата

(25,5 г) в тетрагидрофуране при -30°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 1А (43,4 г).

МС (масс-спектрометрия)(ЭРИ (электрораспылительная ионизация), $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) m/z : 441,5.

Стадия В: получение соединения 1В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 1А (40,0 г), цинковую пыль (31,2 г), хлорид аммония (5,1 г), этанол (400 мл) и воду (40 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 90°C . После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 1В (41,0 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) m/z : 389,3.

Стадия С: получение соединения 1С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 1В (34,0 г), 2-аминоникотинальдегид (11,2 г), перборат натрия (14,3 г), уксусную кислоту (250 мл) и метанол (30 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 55°C . После завершения взаимодействия, реакционный раствор концентрировали и добавляли этилацетат и воду; затем рН реакционного раствора доводили до значения 11-12 водным раствором гидроксида натрия. Реакционный раствор разделяли и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 1С (16,0 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) m/z : 491,3.

Стадия D: получение соединения 1D

2-Бутиновую кислоту (1,00 г), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)- N,N,N,N' -тетраметилурония (4,97 г) и дихлорметан (50 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, и раствор N,N -диизопропилэтиламина (3,07 г) и 2-(3-бромфенил)-пирролидина (2,96 г) в дихлорметане (30 мл) медленно по каплям добавляли в реакционную колбу при 0°C . После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После

завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 1D (3,92 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 292,0.

Стадия E: получение соединения 1E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 1D (0,92 г), бис(пинаколато)дибор (1,20 г), ацетат калия (0,93 г), комплекс дихлорида $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,13 г) и 1,4-диоксан (15 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/1) с получением соединения 1E (0,38 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 340,2.

Стадия F: получение соединения 1F

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 1E (0,17 г), соединение 1C (0,12 г), карбонат калия (0,11 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,03 г), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 1F (68 мг).

МС (ЭРИ, $[M+Na]^+$) m/z : 690,6.

Стадия G: получение соединения 1

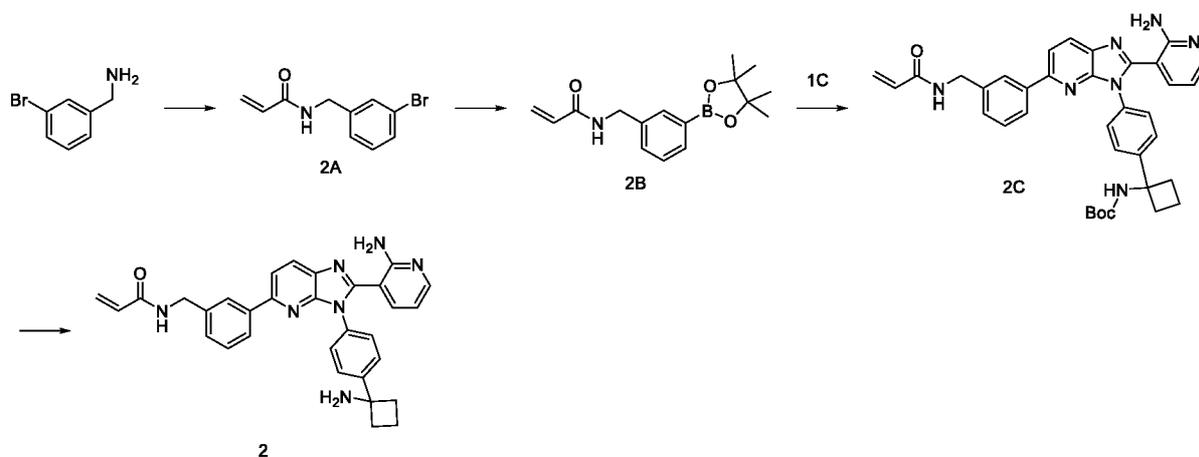
Соединение 1F (68 мг), метансульфоновую кислоту (0,1 мл) и дихлорметан (4 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия.

Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 1 (18 мг).

МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения) (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 568,2823.

1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (500 МГц, DMSO (диметилсульфоксид)- d_6) δ 8.28 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 5.24-5.02 (m, 1H), 3.83 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.87 (s, 3H).

Пример 2: получение Соединения 2



Стадия А: получение соединения 2А

Раствор акрилоилхлорида (1,08 г) в тетрагидрофуране (10 мл) медленно добавляли в реакционный раствор 3-бромбензиламина (2,00 г) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,63 г) в тетрагидрофуране (90 мл) в реакционной колбе при -10°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения взаимодействия. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом; органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 2А (2,58 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 240,1.

Стадия В: получение соединения 2В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 2А (2,00 г), бис(пинаcolato)дифторид (3,17 г), ацетат калия (2,45 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,68 г) и 1,4-диоксан (30 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После

завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 2В (1,89 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 288,1.

Стадия С: получение соединения 2С

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 2В (0,14 г), соединение 1С (0,12 г), карбонат калия (0,11 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,028 г), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 2С (85 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 616,5.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.28 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42 (dt, $J=26,0, 7,7$ Гц, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 5.24-5.02 (m, 1H), 3.83 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.87 (s, 3H).

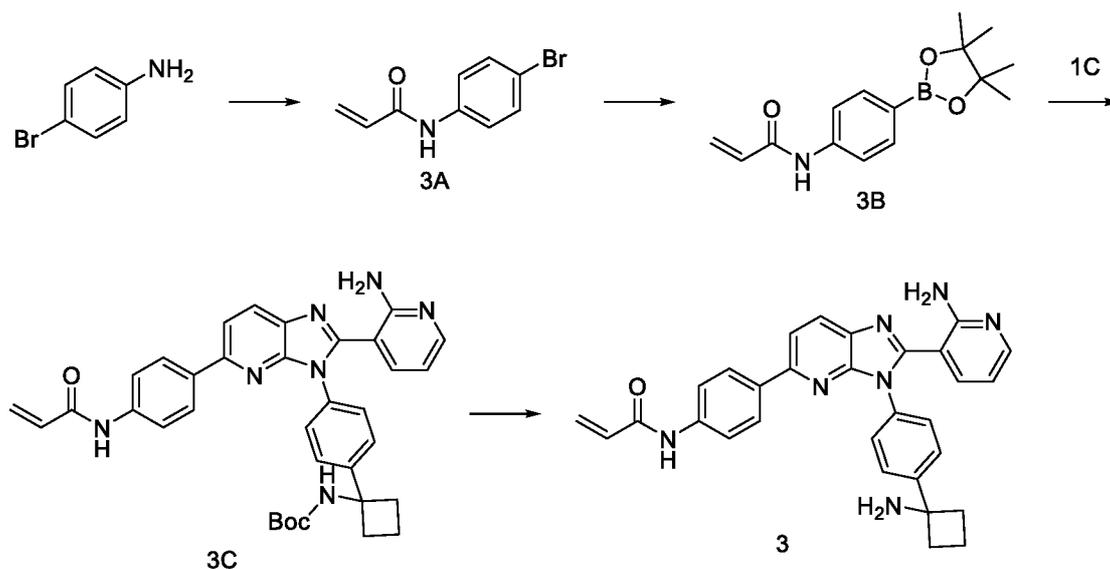
Стадия D: получение соединения 2

Соединение 2С (80 мг), метансульфоновою кислоту (0,1 мл) и дихлорметан (4 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 2 (45 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 516,2516.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.67 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.30 (dt, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J=7,6, 1,9$ Гц, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.42 (dd, $J=7,7, 4,9$ Гц, 1H), 6.31 (dd, $J=17,1, 10,2$ Гц, 1H), 6.15 (dd, $J=17,1, 2,2$ Гц, 1H), 5.65 (dd, $J=10,2, 2,2$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H).

Пример 3: получение Соединения 3



Стадия А: получение соединения 3А

Раствор акрилоилхлорида (2,98 г) в тетрагидрофуране (10 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *para*-бромфениламина (5,00 г) и *N,N*-диизопропилэтиламина (4,51 г) в тетрагидрофуране (90 мл) в реакционной колбе при -10°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения взаимодействия. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом; органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 3А (5,90 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 226,1.

Стадия В: получение соединения 3В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 3А (0,5 г), бис(пинаколато)дифторид (0,84 г), ацетат калия (0,65 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,18 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/1) с получением соединения 3В (0,26 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 274,5.

Стадия С: получение соединения 3С

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 3В (0,13 г), соединение 1С (0,12 г), карбонат калия (0,11 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,028 г), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 3С (78 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 6024.

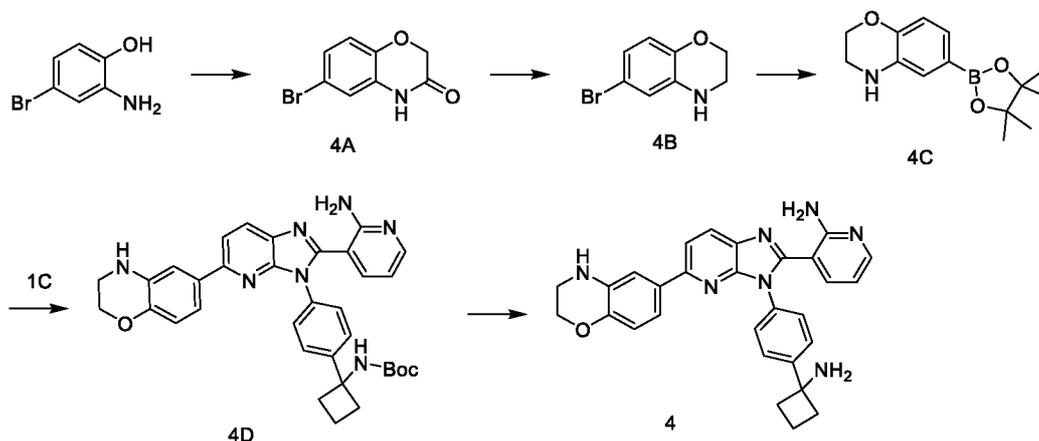
Стадия D: получение соединения 3

Соединение 3С (70 мг), метансульфоновую кислоту (0,1 мл) и дихлорметан (4 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 3 (34 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 502,2343.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.12 (dd, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.45-6.30 (m, 2H), 6.21 (dd, $J=16,9, 2,0$ Гц, 1H), 5.70 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H).

Пример 4: получение Соединения 4



Стадия А: получение соединения 4А

2-Хлорацетилхлорид (3,24 г) по каплям добавляли в реакционный раствор 2-амино-4-бромфенола (3,60 г) и карбоната натрия (3,22 г) в тетрагидрофуране (60 мл) на бане с ледяной водой в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением соединения 4А (3,60 г).

МС (ЭРИ, $[M-H]^-$) m/z : 226.1; МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 228.0.

Стадия В: получение соединения 4В

Раствор 1 М борана в тетрагидрофуране (516 мг) медленно добавляли к раствору соединения 4А (452 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) на бане с ледяной водой в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 70°C. После завершения взаимодействия реакцию останавливали посредством добавления насыщенного бикарбоната натрия, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 4В (380 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 214,3.

Стадия С: получение соединения 4С

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (123 мг), соединение 4В (320 мг), бис(пинаколато)дибор (508 мг), карбонат калия (294 мг) и диоксан (5 мл). Реакционный раствор подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением соединения 4С (242 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 262,4.

Стадия D: получение соединения 4D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 4С (200 мг), карбонат калия (270 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладий (47 мг), соединение 1С (320 мг), воду (0,5 мл) и диоксан (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия

реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 4D (260 мг).

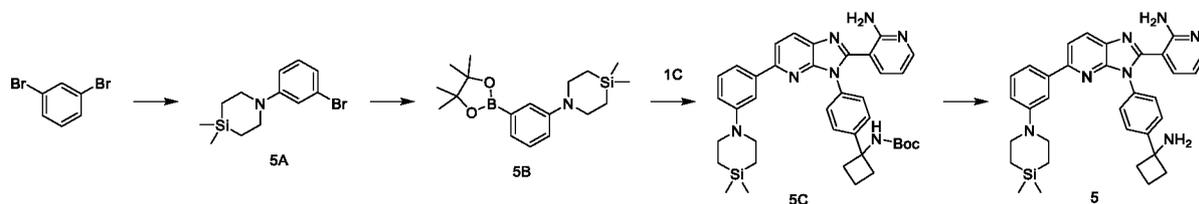
Стадия Е: получение соединения 4

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 4D (260 мг), метансульфоновую кислоту (0,5 мл) и дихлорметан (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до значения 7-9 насыщенным водным бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 95/5) с получением соединения 4 (135 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 490,2360.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.16 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7.99 (dd, $J=5,0$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 7.75 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.71 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6.39 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.14 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 3.30 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 2.46-2.14 (m, 2H), 2.13 (br, 2H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H).

Пример 5: получение Соединения 5



Стадия А: получение соединения 5А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (279 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (274 мг), 1,3-дибромбензол (705 мг), 4,4-диметил-1,4-силапиперидин (386 мг), *трет*-бутоксид натрия (431 мг) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 115°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 95/5) с получением соединения 5А (475 мг). Соединение использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия В: получение соединения 5В

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (63,9 мг), соединение 5А (475 мг), бис(пинаколато)дибор (795 мг), ацетат калия (461 мг) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 5В (450 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 332,5.

Стадия С: получение соединения 5С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 5В (311 мг), карбонат калия (287 мг), соединение 1С (340 мг), воду (1 мл) и диоксан (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 5С (280 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 660,7.

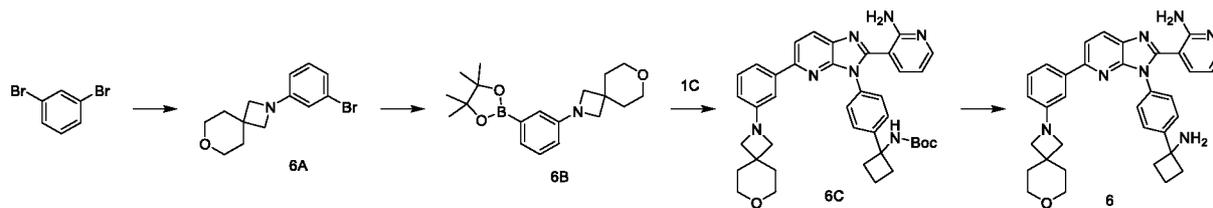
Стадия D: получение соединения 5

В реакционной колбе метансульфовую кислоту (200 мг) медленно добавляли к раствору соединения 5С (280 мг) в дихлорметане (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора довели до значения 7-9 насыщенным водным бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 95/5) с получением соединения 5 (120 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 560,6.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.16 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.97 (br, 2H), 6.82 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 6.37 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.63-3.61 (m, 4H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.17 (br, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 0.67-0.65 (m, 4H), 0.001 (s, 6H).

Пример 6: получение Соединения 6



Стадия А: получение соединения 6А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,475 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,466 г), 1,3-дибромбензол (1,200 г), 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан (0,647 г), *трет*-бутоксид натрия (0,733 г) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 115°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 85/15) с получением соединения 6А (780 мг).

Стадия В: получение соединения 6В

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (339 мг), соединение 6А (780 мг), бис(пинаколато)дибор (1404 мг), ацетат калия (814 мг) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 6В (520 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 330,5.

Стадия С: получение соединения 6С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 6В (520 мг), карбонат калия (220 мг), тетратрифенилфосфин (36 мг), соединение 1С (260 мг), воду (0,50 мл) и диоксан (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 6С (240 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 658,7.

Стадия D: получение соединения 6

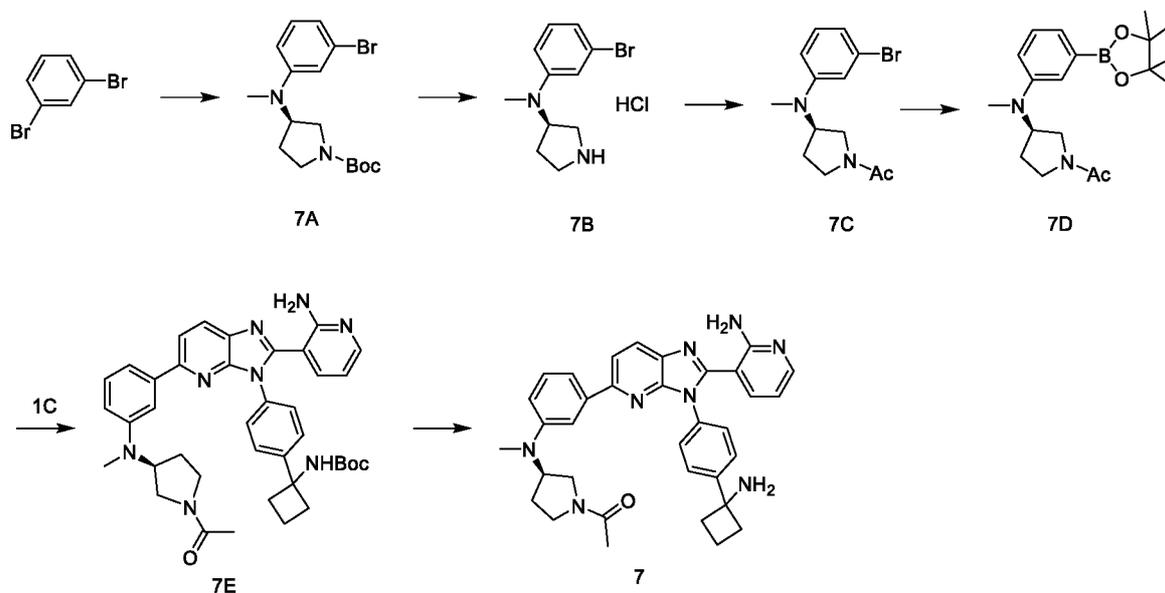
В реакционную колбу последовательно добавляли метансульфоновую кислоту (331 мг), соединение 6С (240 мг) и дихлорметан (5 мл) и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия рН

реакционного раствора до значения 7-9 насыщенным водным бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 95/5) с получением соединения 6 (140 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 558,6.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8.45 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8.22 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 8.11-8.10 (m, 1H), 8.08 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=5,0$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.65 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=5,0$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6.98 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.59-3.57 (m, 4H), 2.66 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2.55 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 1.97 (t, $J=5,0$ Гц, 4H).

Пример 7: получение Соединения 7



Стадия А: получение соединения 7А

1,1'-Бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (367 мг), бис(добензилиденацетон)палладий (270 мг), 1,3-дибромбензол (695 мг), *трет*-бутил-(*R*)-3-(метиламин)пиррол-1-карбоксилат (590 мг), *трет*-бутоксид натрия (566 мг) и диоксан (15 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 95/5) с получением соединения 7А (642 мг).

МС (ЭРИ, $[M-55+H]^+$) m/z : 299,1.

Стадия В: получение соединения 7В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 7А (640 мг), дихлорметан (5 мл) и раствор 4 М хлороводорода в диоксане (3 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения взаимодействия и растворитель удаляли посредством перегонки при пониженном давлении с получением соединения 7В (680 мг).

Стадия С: получение соединения 7С

В реакционную колбу по отдельности добавляли соединение 7В (680 мг), тетрагидрофуран (20 мл), *N*-диизопропилэтиламин (581 мг) и ацетилхлорид (300 мг). После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 7С (430 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 297,4.

Стадия D: получение соединения 7D

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (154 мг), соединение 7С (360 мг), бис(пинаколато)дйбор (478 мг), ацетат калия (370 мг) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. Взаимодействие завершали, реакцию останавливали посредством добавления насыщенного рассола, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 90/10) с получением соединения 7D (440 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 345,6.

Стадия E: получение соединения 7E

В реакционную колбу последовательно добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий (99 мг), соединение 1С (420 мг), соединение 7D (294 мг), карбонат калия (236 мг), диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор нагревали и подвергали взаимодействию при 120°C. После того как исходные вещества полностью прореагировали, реакционный раствор концентрировали и

подвергли колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 7E (540 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 673,7.

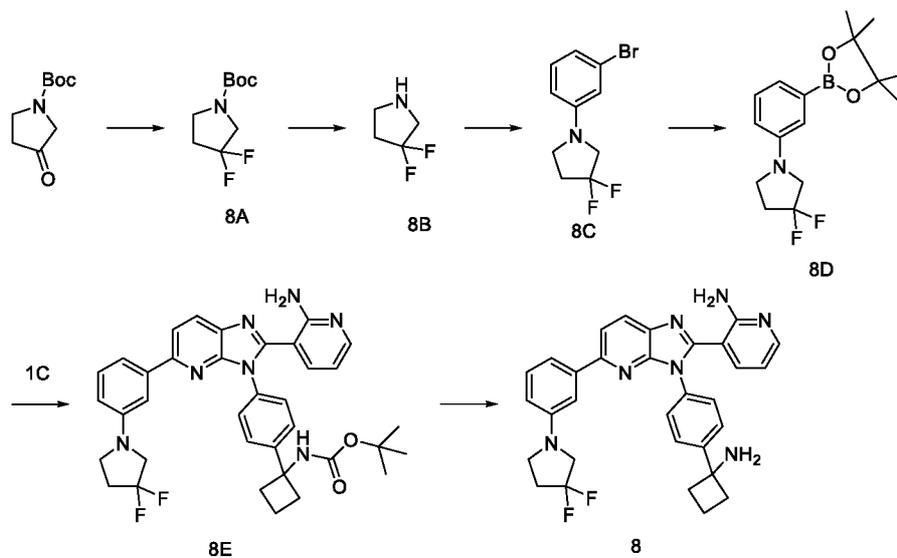
Стадия F: получение соединения 7

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 7E (490 мг), дихлорметан (6 мл) и метансульфоновую кислоту (420 мг). После завершения добавления реакционный раствор подвергли взаимодействию при комнатной температуре. После завершения взаимодействия pH реакционного раствора довели до нейтрального значения с использованием бикарбоната натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу объединяли, промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергли колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 7 (30 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 573,4.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.23 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.55 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.01 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.42 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 3H).

Пример 8: получение Соединения 8



Стадия A: получение соединения 8A

Раствор *N,N*-диэтил-1,1,1-трифтор-14-тиамина (20,890 г) в 1,2-дихлорэтане (25 мл) медленно по каплям добавляли в реакционную колбу, содержащую *tert*-бутил-3-

оксопирролидин-1-карбоксилат (4,000 г), в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 8А (2,510 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 208,0.

Стадия В: получение соединения 8В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 8А (1,000 г), раствор 1,4-диоксана (2 мл) и раствор 4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (9,50 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 8В (0,512 г).

Стадия С: получение соединения 8С

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутоксид натрия (0,928 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,442 г), 3,3-дифторпирролидин (0,517 г), 1,3-дибромбензол (2,279 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,451 г) и толуол (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 95/5) с получением соединения 8С (1,199 г).

Стадия D: получение соединения 8D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 8С (1,150 г), карбонат калия (1,227 г), бис(пинаколато)дибор (1,587 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,170 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,451 г), и *N,N*-диметилформамид (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 90/10) с получением соединения 8D (0,779 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 310,2.

Стадия E: получение соединения 8E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 8D (0,307 г), карбонат калия (0,115 г), соединение 1С (0,210 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий

(0,048 г), 1,4-диоксан (16,00 мл) и воду (4,00 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 140°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/3) с получением соединения 8E (0,140 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 638,4.

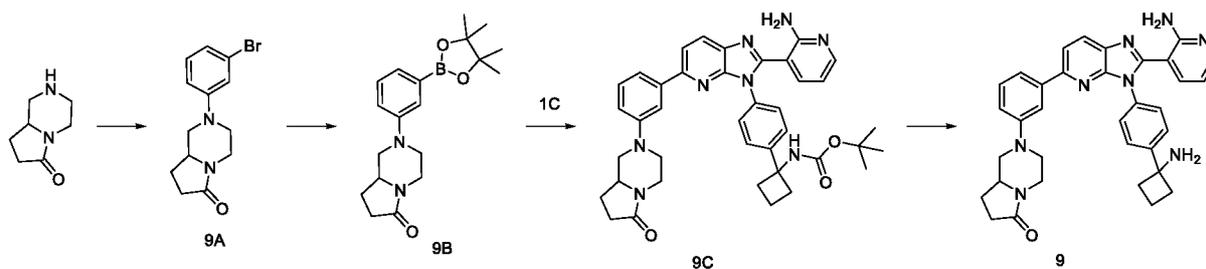
Стадия F: получение соединения 8

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 8E (0,140 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,160 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 93/7) с получением соединения 8 (98 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 538,6.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8.00 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7.64 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.27 (dq, $J=13,3, 7,8$ Гц, 3H), 7.02 (s, 2H), 6.66 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6.43 (dd, $J=7,7, 4,7$ Гц, 1H), 3.74 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 3.53 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.55 (dd, $J=1,6, 10,3$ Гц, 2H), 2.44 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 2.24- 2.10 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.72 (dd, $J=11,4, 6,5$ Гц, 1H).

Пример 9: получение Соединения 9



Стадия A: получение соединения 9A

Гидрохлорид гексагидропирроло[1,2-A]пиразин-6-она (0,230 г), 1,3-дибромбензол (0,774 г), трис(дипенилиденацетон)дипалладий (0,150 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,153 г), *трет*-бутоксид натрия (0,552 г) и толуол (7,5 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной

хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/6) с получением соединения 9А (0,100 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 295,4296.3.

Стадия В: получение соединения 9В

В реакционную колбу последовательно добавляли карбонат калия (0,249 г), бис(пинаколато)дибор (0,332 г), дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,027 г), соединение 9А (0,260 г), и *N,N*-диметилформаид (20,00 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 9В (0,112 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 343,5.

Стадия С: получение соединения 9С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 9В (0,268 г), соединение 1С (0,145 г), карбонат калия (0,079 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,033 г), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (7,5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 93/7) с получением соединения 9С (0,130 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 671,7.

Стадия D: получение соединения 9

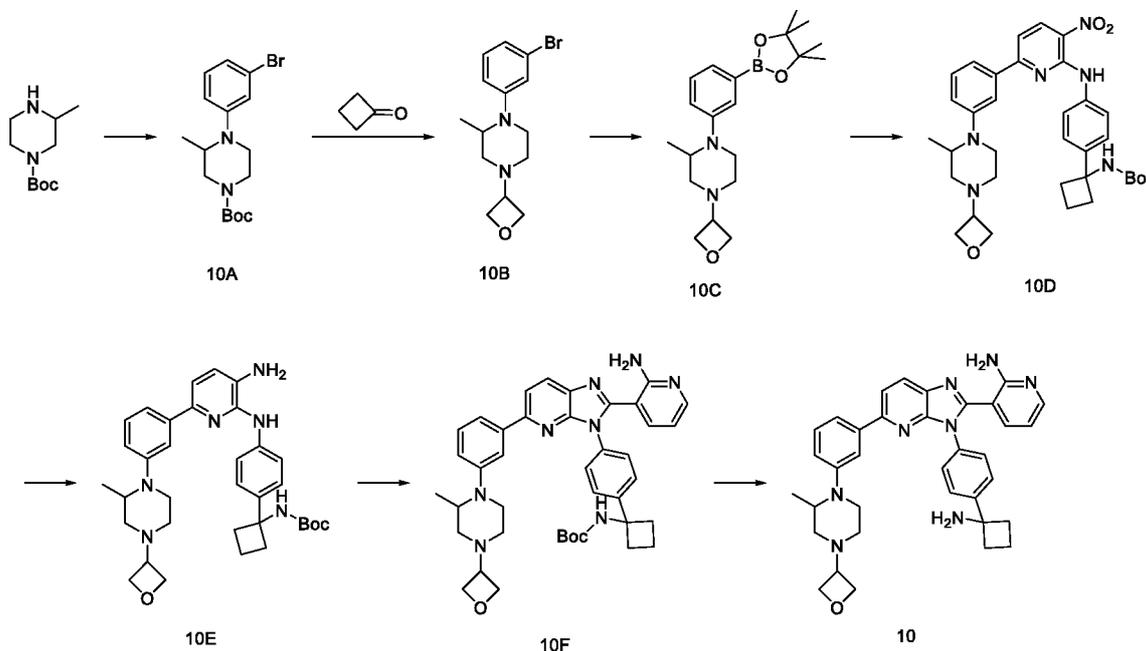
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 9С (0,130 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,149 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 93/7) с получением соединения 9 (0,047 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 571,5.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.31 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.24 (dd, $J=7,6$, 1,9 Гц, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.43 (dd, $J=7,7$, 4,8 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.69 (dtd, $J=10,8$, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 2.93 (td, $J=12,6$, 3,8 Гц, 1H), 2.61 (td, $J=12,2$, 3,6 Гц, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 4H), 2.16 (tdd, $J=13,9$, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 2.09 (ddd,

$J=11,1, 5,2, 2,4$ Гц, 1H), 1.75 (dtt, $J=11,0, 9,0, 6,2$ Гц, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H).

Пример 10: получение Соединения 10



Стадия А: получение соединения 10А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (2,356 г), *tert*-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,000 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,280 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,320 г), *tert*-бутоксид натрия (1,440 г) и толуол (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 10/1) с получением соединения 10А (0,927 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 355,3.

Стадия В: получение соединения 10В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10А (0,494 г), трифторуксусную кислоту (6,440 г), 3-оксетанон (0,150 г), цианоборогидрид натрия (0,175 г), дихлорметан (2 мл) и метанол (2 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 9/1) с получением соединения 10В (0,300 г).

Стадия С: получение соединения 10С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10B (0,300 г), карбонат калия (0,275 г), бис(пинаколато)дибор (0,356 г), дихлорид [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,035 г) и *N,N*-диметилформаид (34,00 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 10C (0,403 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 359,5.

Стадия D: получение соединения 10D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10C (0,394 г), *трет*-бутил-(1-(4-(((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)циклобутил)карбамат (0,522 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,059 г), насыщенный раствор бикарбоната натрия (2,50 мл), этанол (20 мл) и толуол (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 10D (0,579 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 615,6.

Стадия E: получение соединения 10E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10D (0,579 г), палладий на углероде (0,022 г) и тетрагидрофуран (15 мл) в защитной атмосфере водорода. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 30°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/2) с получением соединения 10E (0,401 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 585,6.

Стадия F: получение соединения 10F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10E (0,100 г), 2-аминоникотин (0,021 г), тетрагидрат пербората натрия (0,014 г), метанол (5 мл) и уксусную кислоту (2 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 50°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 10F (0,078 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 687,5.

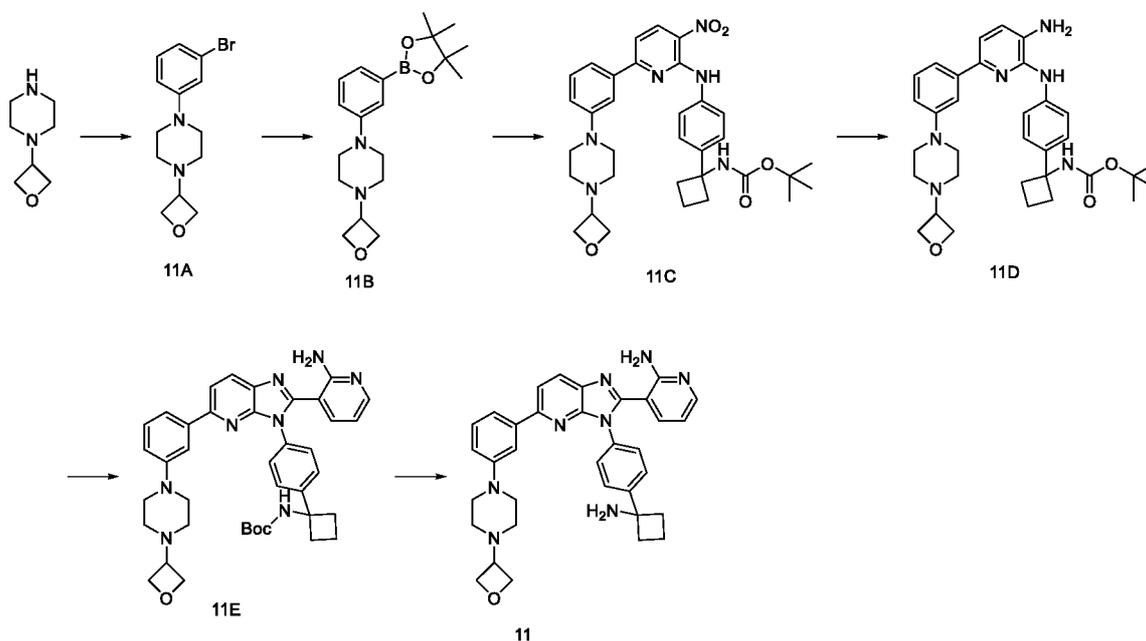
Стадия G: получение соединения 10

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 10F (0,050 г), метансульфоновую кислоту (0,035 г) и дихлорметан (5 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 99/1) с получением соединения 10 (33 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 587,5.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (dd, $J=32,5$, 6,3 Гц, 2H), 7.76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.41 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.70 (dd, $J=15,0$, 7,8 Гц, 2H), 4.62 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.60-3.41 (m, 2H), 3.28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.18 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2.63 (dt, $J=18,5$, 8,5 Гц, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (d, $J=10,9$ Гц, 3H), 2.15 (p, $J=9,1$, 8,7 Гц, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6,4$ Гц, 4H).

Пример 11: получение Соединения 11



Стадия А: получение соединения 11А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (4,240 г), 1-(оксетан-3-ил)пиперазин (1,278 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (0,420 г), *трет*-бутоксид натрия (2,590 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,411 г) и толуол (22 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор

перемешивали для проведения взаимодействия при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 11А (2,032 г).

МС (ЭРИ, [M+K]⁺) *m/z*: 335,4.

Стадия В: получение соединения 11В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 11А (2,032 г), *трет*-бутоксид калия (2,010 г), бис(пинаколато)дибор (2,600 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,223 г) и *N,N*-диметилформамид (34 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 11В (2,016 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 345,4.

Стадия С: получение соединения 11С

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-(1-(4-(((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)циклобутил)карбамат (0,568 г), соединение 11В (0,576 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,078 г), этанол (15 мл), насыщенный бикарбонат натрия (3 мл) и толуол (15 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 11С (0,732 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 601,3.

Стадия D: получение соединения 11D

Соединение 11С (0,037 г) и палладий на углероде (0,001 г) последовательно добавляли в реакционную колбу в защитной атмосфере водорода. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 30°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/1) с получением соединения 11D (0,013 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 571,5.

Стадия E: получение соединения 11E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 11D (0,100 г), 2-аминоникотин (0,022 г), тетрагидрат пербората натрия (0,014 г), метанол (5 мл) и уксусную кислоту (2 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 50°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 99/1) с получением соединения 11E (50 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 673,6.

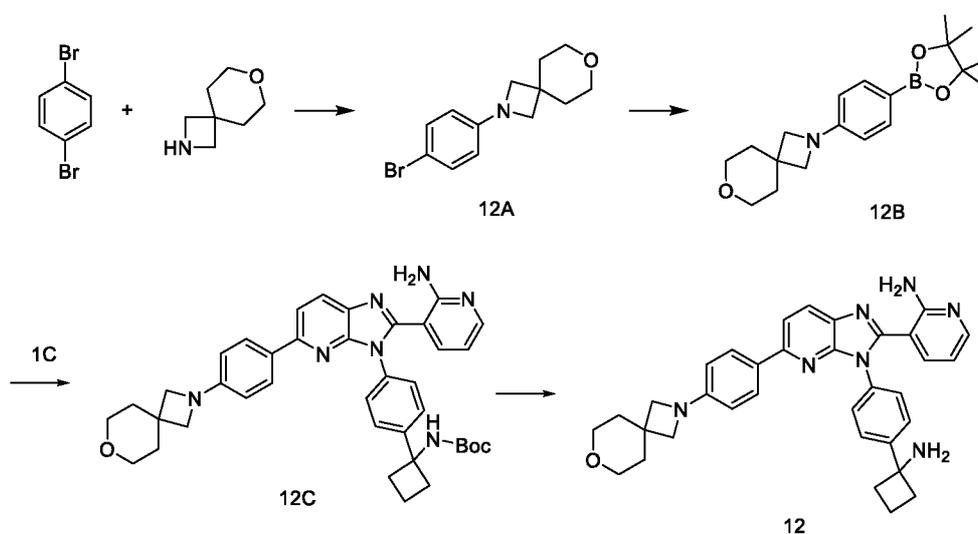
Стадия F: получение соединения 11

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 11E (50 мг), метансульфоновую кислоту (35 мг) и дихлорметан (3 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали для взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 99/1) с получением соединения 11 (28 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 573,5.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.07 (tt, $J=5,9, 3,2$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.61 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.96 (dd, $J=8,3, 2,5$ Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.45-6.36 (m, 1H), 4.69 (dt, $J=19,8, 6,4$ Гц, 4H), 3.57 (p, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.29 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2.62 (ddd, $J=11,9, 8,9, 6,2$ Гц, 2H), 2.52 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2.25 (q, $J=10,5, 9,1$ Гц, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H).

Пример 12: получение Соединения 12



Стадия A: получение соединения 12A

7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан (0,809 г), 1,4-дибромбензол (1,500 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,582 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,594 г), *трет*-бутоксид натрия (0,917 г) и толуол (20 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 17/3) с получением соединения 12А (1,257 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.27-7.29 (m, 2H), 6.35-6.37 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.53 (t, *J*=5,2 Гц, 4H), 1.71 (t, *J*=5,2 Гц, 4H).

Стадия В: получение соединения 12В

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (1,263 г), бис(пинаколато)дибор (2,178 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,525 г), соединение 12А (0,452 г) и диоксан (15 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 12В (1,500 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 330,5.

Стадия С: получение соединения 12С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 12В (0,419 г), соединение 1С (0,500 г), карбонат калия (0,422 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,058 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98:2) с получением соединения 12С (0,114 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 658,7.

Стадия D: получение соединения 12

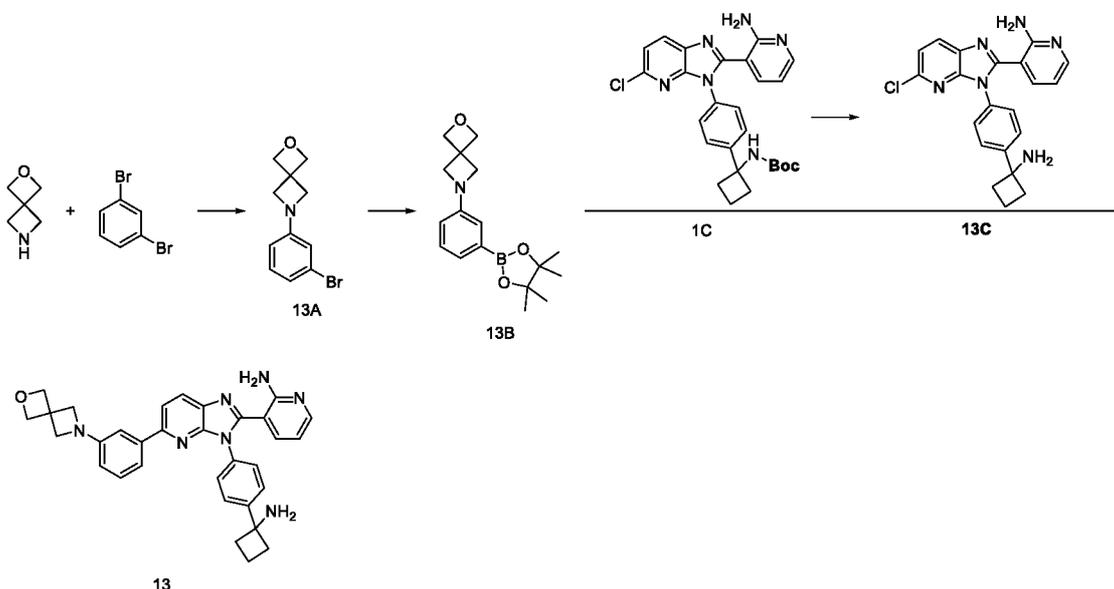
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 12С (0,114 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,081 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия и реакционный раствор перемешивали на ледяной бане. pH реакционного раствора довели до значения 12, фазы разделяли, водную фазу

экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 90/10) с получением соединения 12 (28 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 558,6.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.96-7.98 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.61 -7.62 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.40-6.42 (m, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.59 (t, $J=5,2$ Гц, 4H), 3.59 (q, $J=9,25$ Гц, 2H), 2.18 (q, $J=10,5$ Гц, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.76 (t, $J=5,2$ Гц, 4H).

Пример 13: получение Соединения 13



Стадия А: получение соединения 13А

В реакционную колбу последовательно добавляли 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан (1,00 г), *мета*-дибромбензол (2,49 г), (трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,24 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,16 г), тетрагидрофуран (50 мл) и *трет*-бутоксид натрия (2,03 г) и реакционный раствор перемешивали при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 10/1) с получением соединения 13А (1,24 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 254,3.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.09 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.81 (dd, $J=1,0, 8,0$ Гц, 1H), 6.56 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.40 (dd, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.97 (m, 4H).

Стадия В: получение соединения 13В

В реакционную колбу, содержащую соединение 13А (1,13 г), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (1,69 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,18 г), 1,4-диоксан (50 мл) и ацетат калия (1,30 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 13В (1,22 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 302,2.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.18 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7.01 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 6.69 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 6.55 (d, *J*=2,0, 8,0 Гц, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 1.28 (s, 12H).

¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 151.34, 128.76, 123.98, 117.41, 115.17, 83.97, 80.38, 61.48, 38.96, 25.12.

Стадия С: получение соединения 13С

В реакционную колбу, содержащую соединение 1С (0,495 г), последовательно добавляли метиленхлорид (20 мл) и метансульфоновую кислоту (1,480 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в воду, рН реакционного раствора доводили до значения 9 водным раствором гидроксида натрия (20% масс./масс.) и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 13С (0,393 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 391,2.

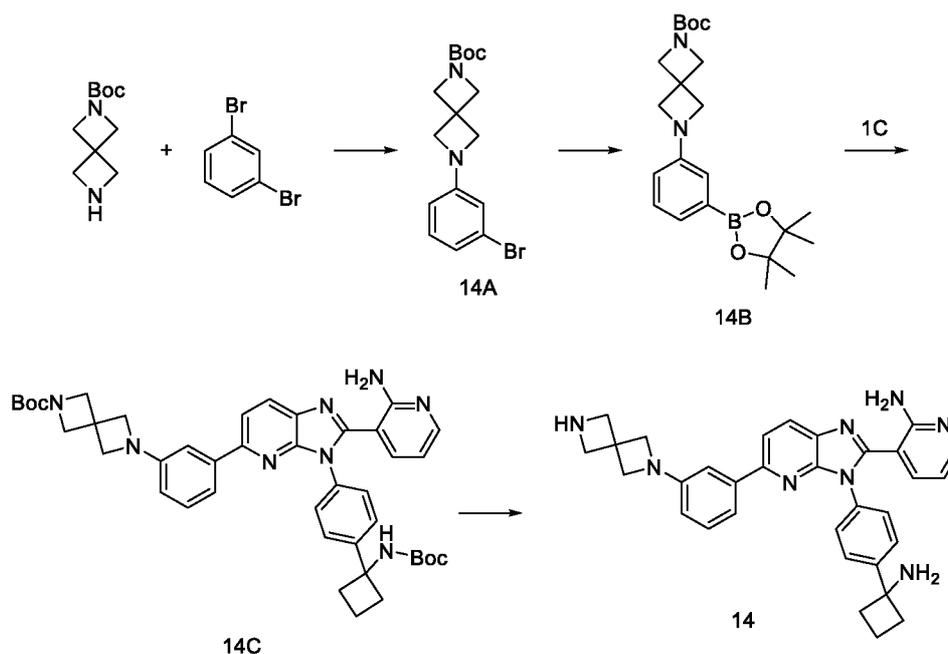
Стадия D: получение соединения 13

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 13В (0,20 г), соединение 13С (0,30 г), карбонат калия (0,28 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,16 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 13 (135 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 530,7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.36 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.34 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.43-3.33 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H).

Пример 14: получение Соединения 14



Стадия А: получение соединения 14А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,10 г), *мета*-дибромбензол (0,45 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (32 мг), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (21 мг), тетрагидрофуран (20 мл) и *трет*-бутоксид натрия (0,20 г) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 10/1) с получением соединения 14А (108 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.09 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.81 (dd, $J=1,0, 8,0$ Гц, 1H), 6.55 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.39 (dd, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).

Стадия В: получение соединения 14В

В реакционную колбу, содержащую соединение 14А (152 мг), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (164 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (50 мг), 1,4-диоксан (5 мл) и

ацетат калия (127 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 14В (53 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 401,5.

Стадия С: получение соединения 14С

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 14В (50 мг), соединение 1С (67 мг), карбонат калия (70 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (40 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 14С (80 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 729,7.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.23 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=1,5, 5,0$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.69-7.54 (m, 3H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.46 (dd, $J=1,5, 7,5$ Гц, 1H), 6.33 (dd, $J=5,0, 7,5$ Гц, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.02 (brs, 1H), 1.83 (brs, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

Стадия D: получение соединения 14

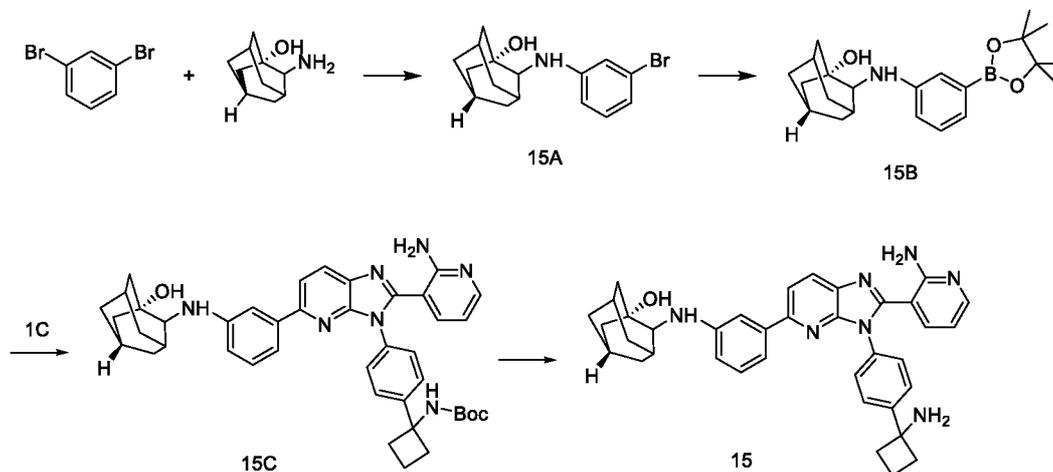
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 14С (69 мг), метансульфоновую кислоту (0,1 мл) и дихлорметан (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 14 (25 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 529,2814.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=2,0, 5,0$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.43 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=8,0$ Гц, 1H),

7.25-7.21 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.43-3.33 (m, 3H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H).

Пример 15: получение Соединения 15



Стадия А: получение соединения 15А

В реакционную колбу последовательно добавляли (5*S*,7*S*)-2-аминоадамантан-1-ол (1,17 г), 1,3-дибромбензол (1,65 г), трис(дипенилиден)ацетон)дипалладий (0,64 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,65 г), *трет*-бутоксид натрия (1,00 г) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 15А (1,15 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 322,2.

Стадия В: получение соединения 15В

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (0,795 г), бис(пинаколато)дифторбор (1,372 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,331 г), соединение 15А (1,154 г) и диоксан (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 15В (0,750 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 370,6.

Стадия С: получение соединения 15С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 15B (0,750 г), соединение 1C (0,612 г), карбонат калия (0,495 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,069 г), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 3/2) с получением соединения 15C (1,215 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 698,8.

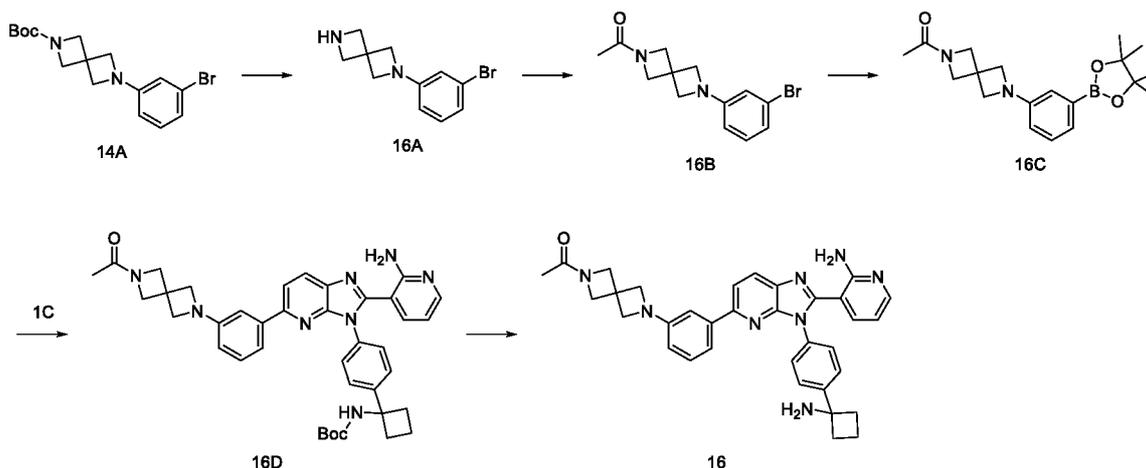
Стадия D: получение соединения 15

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 15C (1,215 г), дихлорметан (20 мл) и метансульфоновую кислоту (0,694 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия и реакционный раствор перемешивали на ледяной бане. pH реакционного раствора доводили до значения 12, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 4/1) с получением соединения 15 (0,388 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 598,7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (d, 1H), 7.99-8.00 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.39-6.42 (s, 1H), 5.61 (d, 1H), 2.41-2.46 (m, 3H), 1.93-2.16 (m, 9H), 1.63-1.77 (m, 7H), 1.30 (d, 2H).

Пример 16: получение Соединения 16



Стадия А: получение соединения 16А

Соединение 14А (1,00 г) взвешивали и добавляли в реакционную колбу, добавляли метиленхлорид (100 мл), смесь перемешивали и растворяли с последующим добавлением метансульфоновой кислоты (0,82 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли триэтиламин (2,5 мл) для прекращения реакции. Добавляли дихлорметан для доведения объема реакционного раствора до 120 мл с получением раствора соединения 16А. Реакционный раствор не концентрировали и непосредственно передавали на следующую стадию.

Стадия В: получение соединения 16В

Раствор соединения 16А (35 мл) добавляли к ангидриду уксусной кислоты (169 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 16В (219 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 295,1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.06 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.57 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 1.88 (s, 3H).

Стадия С: получение соединения 16С

В реакционную колбу, содержащую соединение 16В (210 мг), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (271 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (29 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и ацетат калия (209 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После

завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 16C (185 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 343,3.

Стадия D: получение соединения 16D

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 16C (140 мг), соединение 1C (276 мг), карбонат калия (239 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (75 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 16D (280 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 671,7.

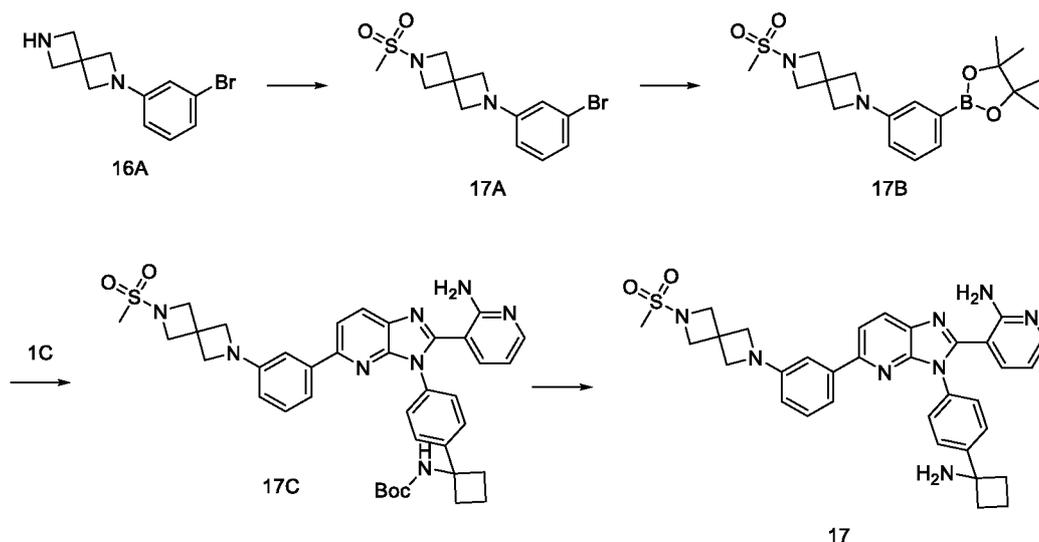
Стадия E: получение соединения 16

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 16D (260 мг), метансульфоновую кислоту (0,25 мл) и дихлорметан (20 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 16 (125 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 571,6.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8.11-8.04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8.06-7.96 (dd, $J=1,0, 4,5$ Гц, 1H), 7.76-7.67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.65-7.48 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.15-6.98 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 2H), 6.44-6.32 (m, 1H), 6.39-6.25 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 4H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 4H).

Пример 17: получение Соединения 17



Стадия А: получение соединения 17А

Раствор соединения 16А (35 мл) добавляли к метансульфонилхлориду (189 мг), после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением соединения 17А (227 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 331,1.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.06 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.57 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 2.88 (s, 3H).

Стадия В: получение соединения 17В

В реакционную колбу, содержащую соединение 17А (220 мг), последовательно добавляли бис(пинаcolato)дибор (253 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (27 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и ацетат калия (196 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 17В (157 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 379,3.

Стадия С: получение соединения 17С

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 17В (132 мг), соединение 1С (223 мг), карбонат калия (193 мг), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (81 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл). После

завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 17C (146 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 707,7.

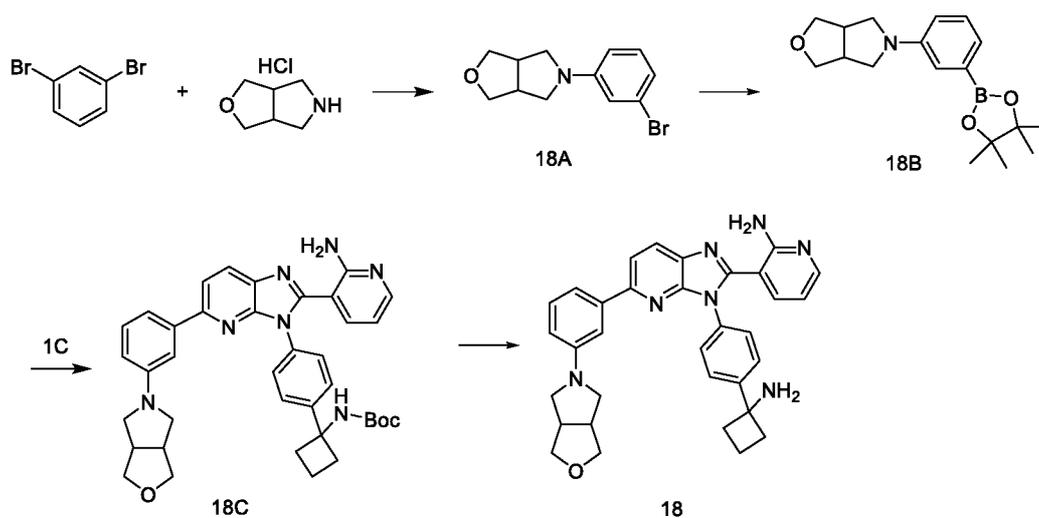
Стадия D: получение соединения 17

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 17C (150 мг), метансульфоновую кислоту (0,15 мл) и дихлорметан (15 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 95/5) с получением соединения 17 (47 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 607,2606.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8.05-7.91 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 2H), 6.53, 6.44 (s, 2H), 6.42-6.18 (m, 2H), 4.04, 4.02 (s, 4H), 3.96, 3.85 (s, 4H), 2.81, 2.80 (s, 3H), 2.58-2.36 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 3H).

Пример 18: получение Соединения 18



Стадия A: получение соединения 18A

В реакционную колбу последовательно добавляли гидрохлорид гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррола (0,824 г), 1,3-дибромбензол (1,300 г), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий (0,505 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,515 г), *трет*-бутоксид натрия (0,794 г) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 19/1) с получением соединения 18А (0,452 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 268,4.

Стадия В: получение соединения 18В

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (0,496 г), бис(пинаколато)дибор (0,809 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,206 г), соединение 18А (0,452 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 19/1) с получением соединения 18В (0,490 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 316,5.

Стадия С: получение соединения 18С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 18В (0,210 г), соединение 1С (0,327 г), карбонат калия (0,276 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,038 г), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (7,5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 1/1) с получением соединения 18С (0,400 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 644,8.

Стадия D: получение соединения 18

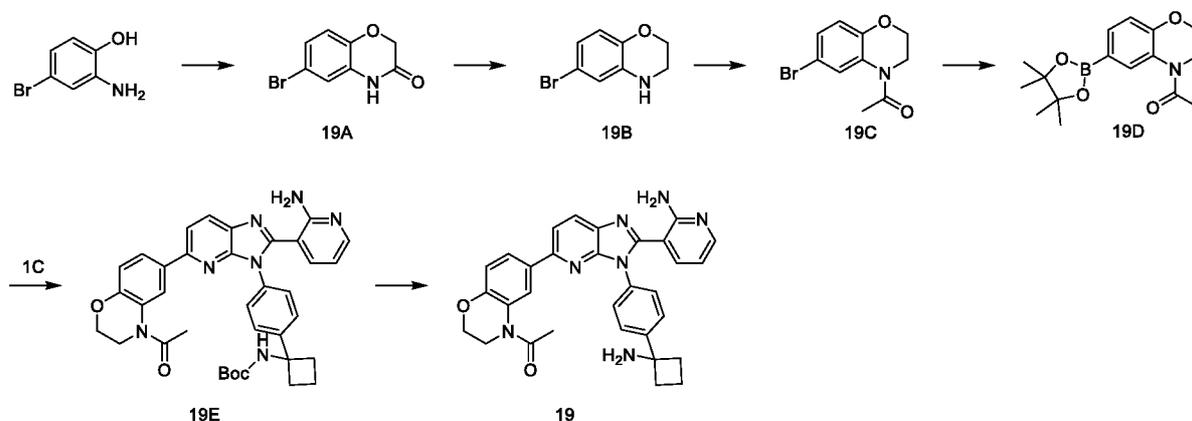
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 18С (0,400 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,149 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия и реакционный раствор перемешивали на ледяной бане. pH

реакционного раствора до значения 12, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 7/3) с получением соединения 18 (0,285 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 544,7.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.43 (d, 1H), 8.11-8.21 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 3.70-3.88 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 2.65-2.68 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.17-1.29 (m, 2H).

Пример 19: получение Соединения 19



Стадия А: получение соединения 19А

В реакционной колбе раствор 2-хлорацетилхлорида (3,24 г) в тетрагидрофуране (10 мл) медленно по каплям добавляли к реакционному раствору 2-амино-4-бромфенола (3,60 г) и карбоната натрия (3,22 г) в тетрагидрофуране (60 мл) в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. В реакционный раствор добавляли карбонат калия (5,29 г) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 66°C, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением соединения 19А (3,4 г).

МС (ЭРИ, $[M-H]^-$) m/z : 226,4.

Стадия В: получение соединения 19В

В реакционной колбе раствор (15 мл) 2 М борана в смеси толуол-диметилсульфид медленно добавляли в атмосфере азота при 0°C к раствору соединения 19А (2,28 г) в тетрагидрофуране (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре и подвергали взаимодействию при 66°C. После завершения

взаимодействия реакцию останавливали посредством добавления насыщенного водного раствора гидроксида натрия, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 19В (2,10 г). Продукт реакции этой стадии использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: получение соединения 19С

В реакционной колбе ацетилхлорид (0,733 г) медленно добавляли к раствору соединения 19В (2,000 г), *N,N*-диизопропилэтиламина (1,208 г) в тетрагидрофуране (12 мл) в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакцию останавливали посредством добавления насыщенного раствора карбоната натрия, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 95/5) с получением соединения 19С (2,200 г). Продукт реакции этой стадии использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D: получение соединения 19D

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,702 г), соединение 19С (2,200 г), бис(пинаколато)дйбор (4,360 г), ацетат калия (1,686 г) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 90/10) с получением соединения 19D (2,410 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 304,5.

Стадия E: получение соединения 19E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 19D (324 мг), соединение 1С (350 мг), карбонат калия (197 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (82 мг) и диоксан (10 мл) в атмосфере азота и после завершения добавления реакционный

раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 95/5) с получением соединения 19E (320 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 632,7.

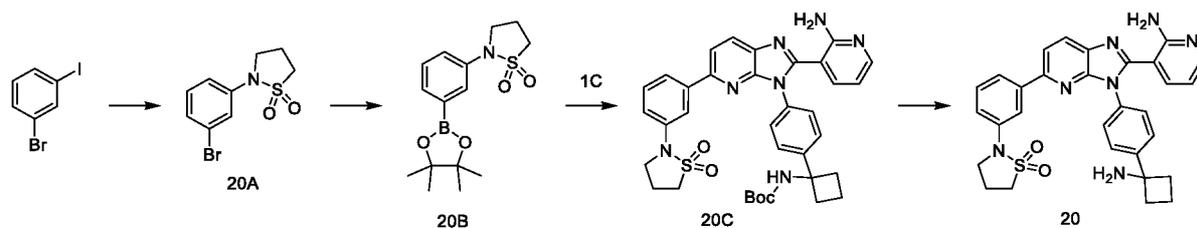
Стадия F: получение соединения 19

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 19E (320 мг), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (48,7 мг) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. Исходные вещества подвергали взаимодействию полностью. Реакцию останавливали посредством добавления насыщенного карбоната натрия (30 мл), реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 94/6) с получением соединения 19 (120 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 532,7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.00-7.69 (m, 3H), 6.41 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H).

Пример 20: получение Соединения 20



Стадия А: получение соединения 20А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1-бром-3-йодбензол (1,180 г), изотиазол-1,1-диоксид (0,720 г), йодид меди (0,159 г), карбонат калия (1,153 г), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-диметилциклогексил-1,2-диамин (0,119 г) и диметилсульфоксид (10 мл) в атмосфере азота и реакционный раствор подвергали взаимодействию при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 90/10) с получением соединения 20А (640 мг).

МС(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 276,2.

Стадия В: получение соединения 20В

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (151 мг), соединение 20А (640 мг), бис(пинаколато)дибор (1177 мг), ацетат калия (455 мг) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 80/20) с получением соединения 20В (620 мг).

MS(ESI, [M+H]⁺)*m/z*: 324,5.

Стадия С: получение соединения 20С

В реакционную колбу последовательно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (99 мг), соединение 1С (420 мг), соединение 20В (415 мг), карбонат калия (236 мг), диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл) и реакционный раствор нагревали при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 60/40) с получением соединения 20С (380 мг).

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 652,5.

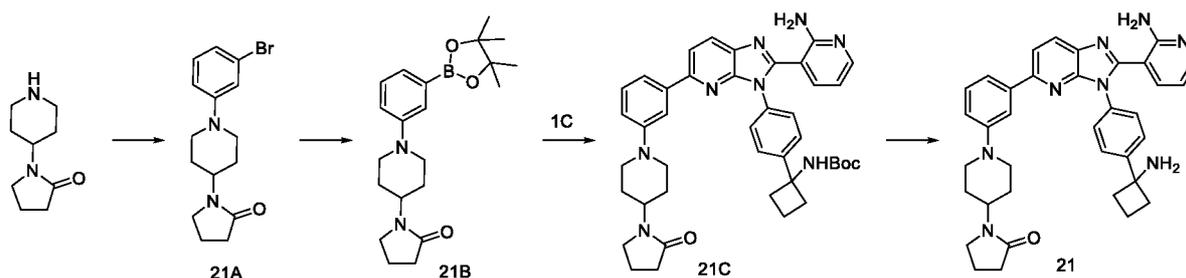
Стадия D: получение соединения 20

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 20С (150 мг), дихлорметан (6 мл) и метансульфоновую кислоту (133 мг). После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до нейтрального значения насыщенным водным бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 97/3) с получением соединения 20 (27 мг).

MS(ESI, [M+H]⁺)*m/z*: 552,5.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8.01 (dd, *J*=3,0 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7.97 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7.64 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.96 (br, 2H), 6.44 (q, *J*=7,5 Гц, 1H), 3.81 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 3.54 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 2.43 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H).

Пример 21: получение Соединения 21



Стадия А: получение соединения 21А

В реакционную колбу последовательно добавляли *tert*-бутоксид натрия (0,179 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,040 г), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий (0,039 г), 1,3-дибромбензол (0,200 г), гидрохлорид 1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (0,174 г) и толуол (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли 5 мл насыщенного рассола и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3) и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 60/1) с получением соединения 21А (0,270 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 323,4.

Стадия В: получение соединения 21В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 21А (0,270 г), ацетат калия (0,270 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия с дихлорметаном (0,037 г), бис(пинаколато)дифтор (0,280 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный рассол и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 60/1) с получением соединения 21В (0,300 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 371,6.

Стадия С: получение соединения 21С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 1С (2,40 г), соединение 21В (0,30 г), карбонат калия (0,17 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,057 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл) и реакционный раствор перемешивали для

проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный рассол и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 65/1) с получением соединения 21С (0,25 г).

МС (ЭРИ, $M+H^+$) m/z : 699,8.

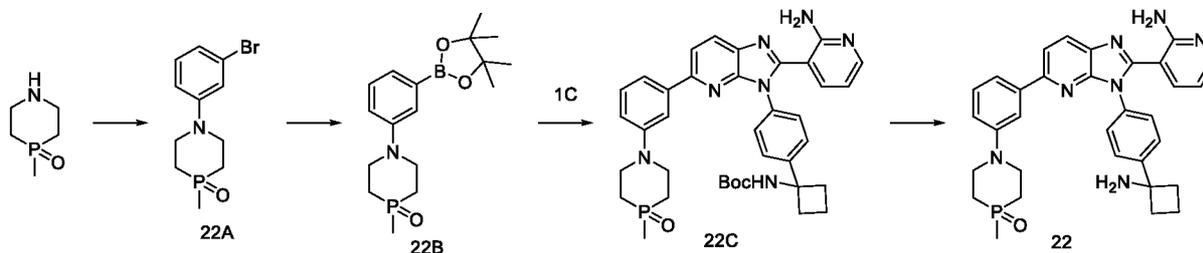
Стадия D: получение соединения 21

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 21С (0,25 г), дихлорметан (25 мл) и метансульфоновую кислоту (0,30 г). Реакционный раствор перемешивали при 30°C для проведения взаимодействия; после завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до щелочного значения, в реакционный раствор добавляли насыщенный рассол и экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 21 (0,19 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 599,3237.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.99 (dd, $J=11,1, 8,5$ Гц, 1H), 7.90 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.47-7.22 (m, 4H), 7.01 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.80 (dd, $J=28,6, 9,7$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 6.27 (ddd, $J=58,5, 7,7, 5,0$ Гц, 1H), 4.05 (ddd, $J=16,5, 10,7, 3,8$ Гц, 1H), 3.65 (t, $J=16,0$ Гц, 2H), 3.28 (dt, $J=14,1, 6,9$ Гц, 2H), 2.76 (dt, $J=24,5, 12,3$ Гц, 2H), 2.62-2.46 (m, 4H), 2.44-2.22 (m, 4H), 1.99- 1.86 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 5H).

Пример 22: получение Соединения 22



Стадия А: получение соединения 22А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутоксид натрия (0,180 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,040 г), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий (0,039 г), 1,3-дибромбензол (0,200 г), 4-метил-4-оксо-1,4-азафосфин (0,11 г)

и толуол (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный рассол и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 60/1) с получением соединения 22А (0,230 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 288,4.

Стадия В: получение соединения 22В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 22А (0,23 г), ацетат калия (0,28 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (39 мг), бис(пинаколато)дибор (0,29 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный рассол и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 60/1) с получением соединения 22В (0,28 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 336,6.

Стадия С: получение соединения 22С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 1С (2,30 г), соединение 22В (0,28 г), карбонат калия (0,16 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (55 мг), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный рассол и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 65/1) с получением соединения 22С (0,24 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 664,7.

Стадия D: получение соединения 22

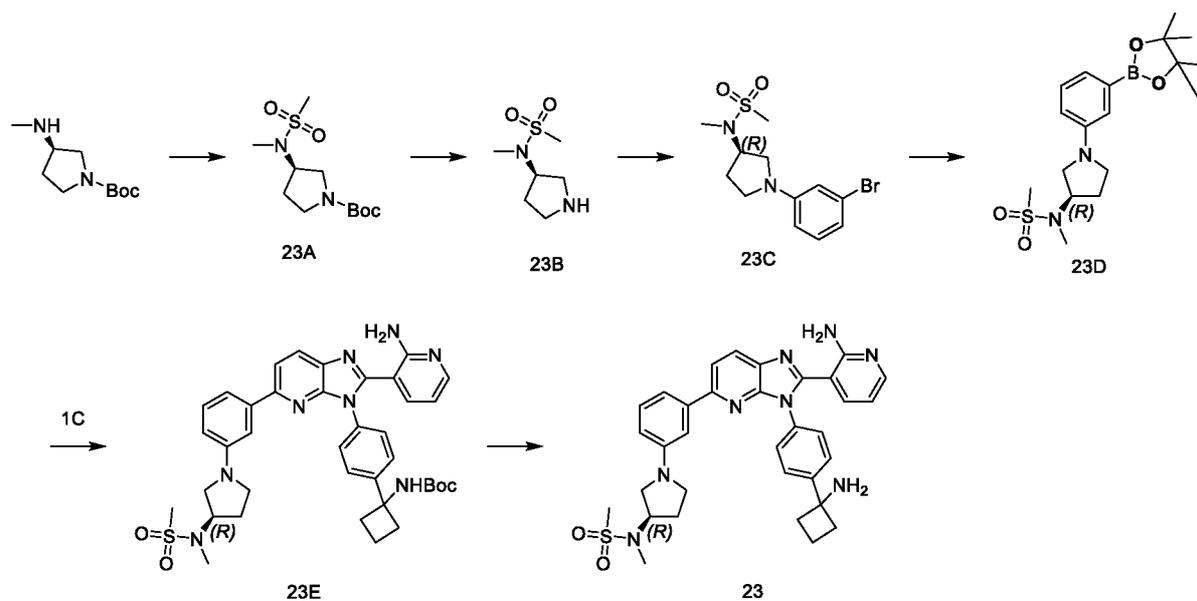
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 22С (0,24 г), дихлорметан (25 мл) и метансульфоновую кислоту (0,30 г). Реакционный раствор перемешивали при 30°C для проведения взаимодействия; после завершения

взаимодействия рН реакционного раствора доводили до щелочного значения, в реакционный раствор добавляли насыщенный рассол и экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 22 (0,16 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 564,2634.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.24 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.02 (dd, $J=4,7$, 1,6 Гц, 1H), 7.97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.30 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 6.43 (dd, $J=7,6$, 4,8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.88 (t, $J=13,6$ Гц, 2H), 1.75 (ddt, $J=20,2$, 14,2, 6,4 Гц, 3H), 1.53 (d, $J=13,0$ Гц, 3H).

Пример 23: получение Соединения 23



Стадия А: получение соединения 23А

В реакционной колбе метансульфонилхлорид (0,572 г) добавляли при 0°C к раствору *трет*-бутил-(*R*)-3-(метиламин)пиррол-1-карбоксилата (1,000 г) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,645 г) в дихлорметане (15 мл) в атмосфере азота и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения взаимодействия реакцию останавливали посредством добавления насыщенного водного раствора карбоната натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали

колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 23А (1,160 г).

Стадия В: получение соединения 23В

В реакционной колбе раствор 4 М хлороводорода в диоксане (4 мл) медленно добавляли к раствору соединения 23А (590 мг) в дихлорметане (10 мл) на бане с ледяной водой. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор непосредственно подвергали перегонке при пониженном давлении для удаления растворителя с получением соединения 23В, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: получение соединения 23С

1,1'-Бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (1320 мг), *трет*-бутоксид натрия (204 мг), 1,3-дибромбензол (500 мг) и диоксан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, содержащую соединение 23В. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 80/20) с получением соединения 23С (380 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 333,3.

Стадия D: получение соединения 23D

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (93 мг), соединение 23С (380 мг), бис-(пинаolato)дибор (434 мг), ацетат калия (336 мг) и диоксан (8 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 80/20) с получением соединения 23D (280 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 381,3.

Стадия E: получение соединения 23E

В реакционную колбу последовательно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (99 мг), соединение 1С (420 мг), соединение 23D (325 мг), ацетат калия (236 мг), диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После завершения

взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 60/40) с получением соединения 23Е (154 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 709,8.

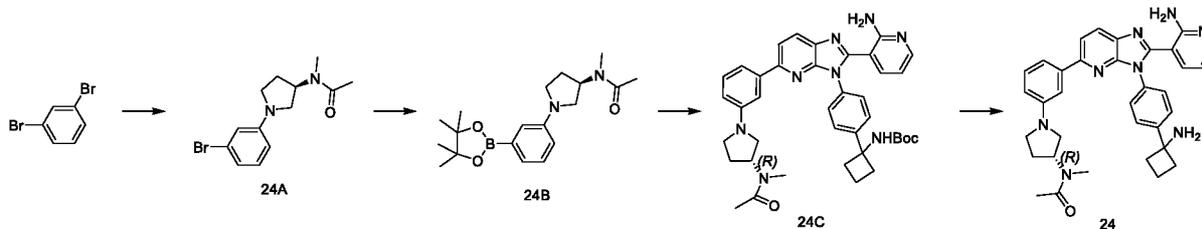
Стадия F: получение соединения 23

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 23Е (100 мг), дихлорметан (6 мл) и метансульфовую кислоту (600 мг). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия pH реакционного раствора доводили до нейтрального значения бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу объединяли, промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 97/3) с получением соединения 23 (60 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 609,6.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8.23 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.43 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 6.42-6.41 (m, 1H), 4.54 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 3.47 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 3.24 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.22-2.20 (s, 6H).

Пример 24: получение Соединения 24



Стадия A: получение соединения 24А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (349 мг), бис(добензилиден)ацетон)палладий (256 мг), гидрохлорид (*R*)-*N*-метил-*N*-(пиррол-3-ил)ацетамида (500 мг), 1,3-дибромбензол (660 мг), *tert*-бутоксид натрия (807 мг) и диоксан (15 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор нагревали и подвергали взаимодействию при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 60/40) с получением соединения 24А (740 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 297,4.

Стадия В: получение соединения 24В

В реакционную колбу последовательно добавляли дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (179 мг), соединение 24А (650 мг), бис(пинаколато)дибор (1111 мг), ацетат калия (644 мг) и диоксан (15 мл) в атмосфере азота; после завершения добавления реакционный раствор подвергали взаимодействию при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 80/20) с получением соединения 24В (740 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 345,6.

Стадия С: получение соединения 24С

В реакционную колбу последовательно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (208 мг), соединение 1С, соединение 24В (620 мг), карбонат калия (498 мг), диоксан (15 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор нагревали и подвергали взаимодействию при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 24С (470 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 673,6.

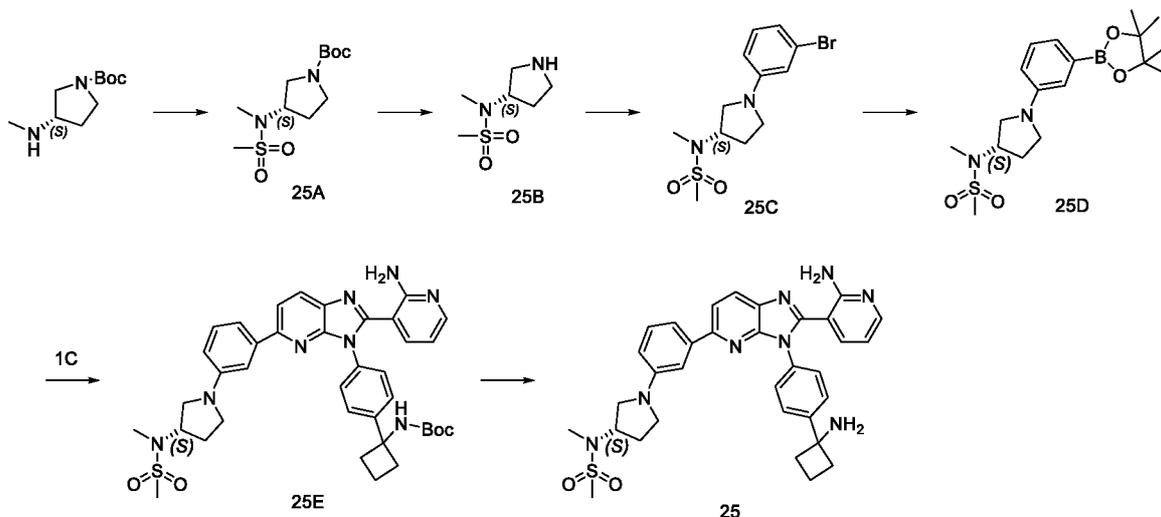
Стадия D: получение соединения 24

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 24С (420 мг), дихлорметан (6 мл) и метансульфоновую кислоту (360 мг). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до нейтрального значения насыщенным водным бикарбонатом натрия, реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 24 (140 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 573,7.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=3,5$ Гц, 7,0 Гц, 1H), 7.62 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.30-7.14 (m, 4H), 7.02 (s, 2H), 6.61 (br, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 5.20 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 4.68 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 2.43-2.42 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 4H), 2.03 (s, 2H).

Пример 25: получение Соединения 25



Стадия А: получение соединения 25А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-(*S*)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,60 г), *N*-диизопропилэтиламин (1,24 г) и метансульфонилхлорид (0,91 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 25А (2,53 г).

Стадия В: получение соединения 25В

В реакционную колбу последовательно добавляли раствор (6 мл) соляной кислоты в диоксане, соединение 25А (2,53 г) и дихлорметан (20 мл). Реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре; после завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 25В (1,58 г).

Стадия С: получение соединения 25С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 25В (0,700 г), 1,3-дибромбензол (0,949 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,368 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,500 г), *трет*-бутоксид натрия (1,500 г) и толуол (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 4/1) с получением соединения 25С (0,456 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 333,3.

Стадия D: получение соединения 25D

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (0,385 г), бис(пинаколато)дибор (0,627 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,160 г), соединение 25C (0,430 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После того как исходные вещества полностью прореагировали, реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 7/3) с получением соединения 25D (0,166 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 381,6.

Стадия E: получение соединения 25E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 25D (0,165 г), соединение 1C (0,213 г), карбонат калия (0,180 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,025 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 17/3) с получением соединения 25E (0,075 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 709,7.

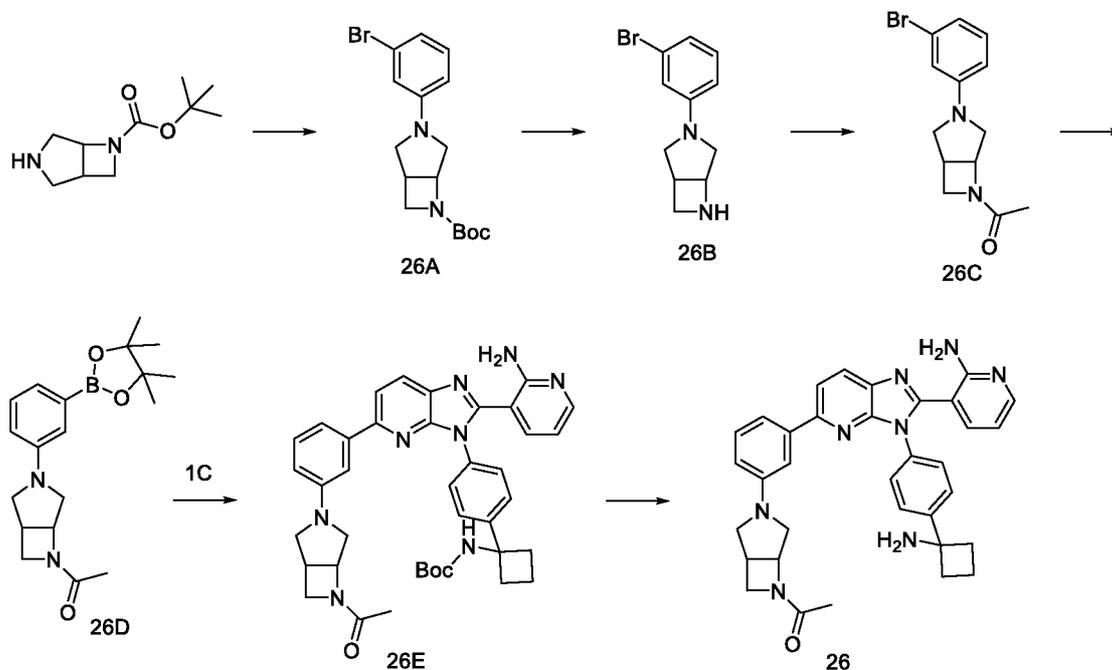
Стадия F: получение соединения 25

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 25E (0,075 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,050 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия и реакционный раствор перемешивали на ледяной бане. pH реакционного раствора доводили до значения 12, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 3/7) с получением соединения 25 (0,040 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 609,7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.25 (t, 3H), 1.71-2.01 (m, 7H).

Пример 26: получение соединения 26



Стадия А: получение соединения 26А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (0,54 г), *трет*-бутил-3,6-диазацикло[3.2.0]гептан-6-карбоксилат (0,30 г), *трет*-бутоксид натрия (0,29 г), трис(дипенилиденацетон)дипалладий (0,14 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,09 г) и 1,4-диоксан (12 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 26А (0,51 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$) m/z : 253,4.

Стадия В: получение соединения 26В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 26А (0,46 г) и раствор 4 М хлороводорода в диоксане (8 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 26В (0,43 г).

МС (ЭРИ, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 253,4.

Стадия С: получение соединения 26С

Ацетилхлорид (2,98 г) медленно добавляли к раствору соединения 26В (0,43 г) и триэтиламина (0,69 г) в дихлорметане (20 мл) в реакционной колбе при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (75 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/4) с получением соединения 26С (0,25 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 295,4.

Стадия D: получение соединения 26D

В реакционную колбу на 100 мл последовательно добавляли соединение 26С (0,25 г), бис(пинаколато)дибор (0,32 г), ацетат калия (0,25 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,069 г) и 1,4-диоксан (15 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/4) с получением соединения 26D (0,22 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 343,6.

Стадия E: получение соединения 26E

В пробирку для микроволновой печи на 25 мл последовательно добавляли соединение 26D (0,21 г), соединение 1С (0,20 г), карбонат калия (0,17 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,047 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 140°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 26E (0,22 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 671,7.

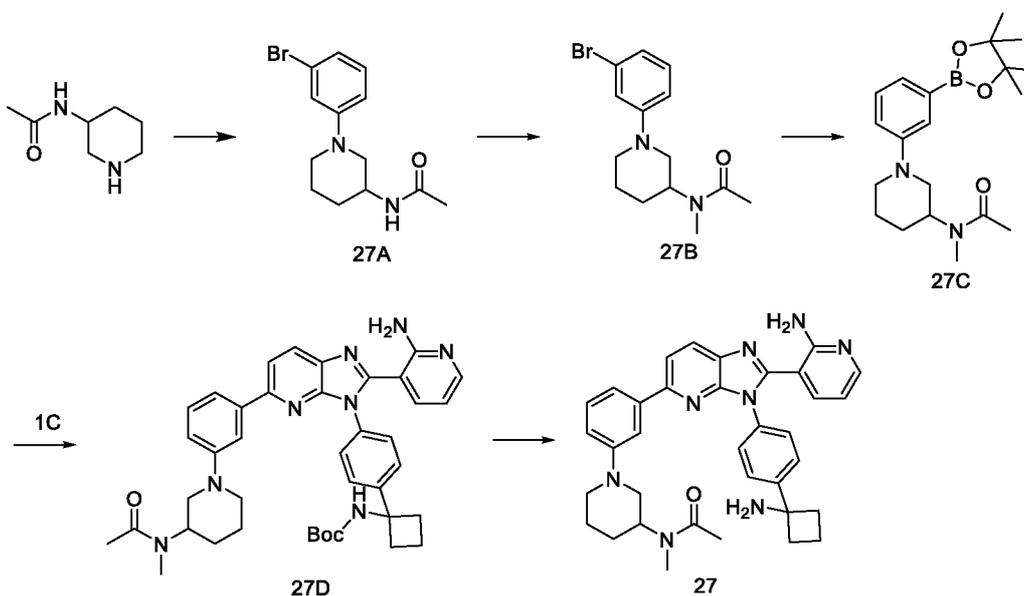
Стадия F: получение соединения 26

В реакционную колбу на 50 мл последовательно добавляли соединение 26Е (183 мг), метансульфоновую кислоту (0,2 мл) и дихлорметан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 26 (106 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 571,2924.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.11 (dd, $J=8,3, 5,2$ Гц, 1H), 8.07 (dt, $J=4,9, 1,7$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J=8,4, 3,6$ Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.16 (ddd, $J=14,3, 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.40 (dt, $J=7,8, 5,3$ Гц, 1H), 4.94 (dd, $J=6,9, 4,5$ Гц, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd, $J=22,2, 10,2$ Гц, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.32-2.05 (m, 4H), 1.84 (s, 3H).

Пример 27: получение Соединения 27



Стадия А: получение соединения 27А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (4,98 г), *трет*-бутил-3,6-диазацикло[3.2.0]гептан-6-карбоксилат (2,00 г), *трет*-бутоксид натрия (2,70 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,64 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,66 г) и 1,4-диоксан (100 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота; после завершения

взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 27А (2,78 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 297,4.

Стадия В: получение соединения 27В

Гидрид натрия (1,87 г) медленно добавляли к раствору соединения 27А (2,78 г) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и для взаимодействия добавляли в нее метилйодид (6,64 г). После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония на ледяной бане с последующей экстракцией этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/2) с получением соединения 27В (1,91 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 311,4.

Стадия С: получение соединения 27С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 27В (1,91 г), бис(пинаколато)дибор (2,34 г), ацетат калия (1,81 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,50 г) и 1,4-диоксан (120 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 27С (2,11 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 359,6.

Стадия D: получение соединения 27D

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 27С (0,33 г), соединение 1С (0,30 г), карбонат калия (0,25 г), тетракис(трифенилфосфин)-палладий (71 мг), 1,4-диоксан (14 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 140°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 27D (0,38 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 687,8.

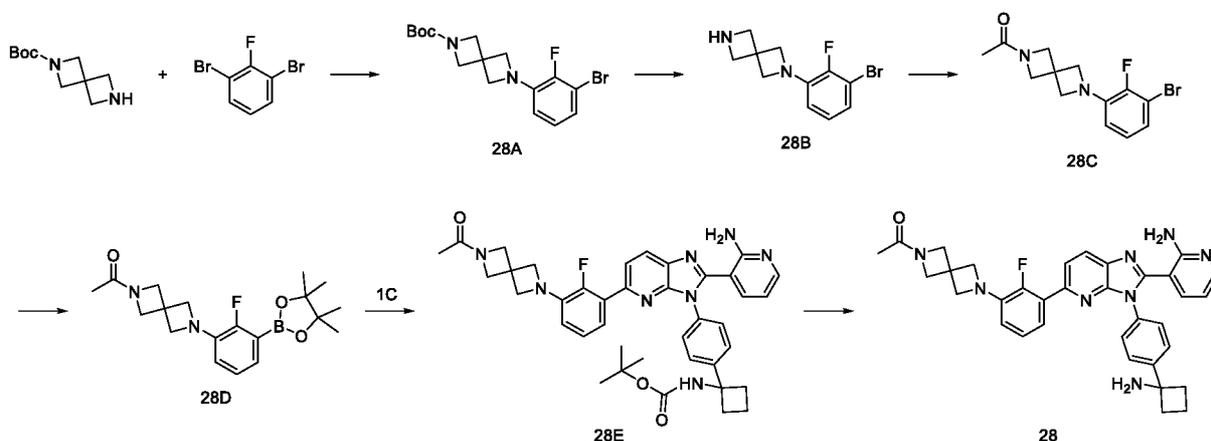
Стадия E: получение соединения 27

Соединение 27D (370 мг), метансульфоновою кислоту (0,3 мл) и дихлорметан (16 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 27 (157 мг).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 587,3278.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.10 (dd, $J=9,5, 8,3$ Гц, 1H), 8.06 (dd, $J=4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.48 (dt, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.31 (dt, $J=18,8, 7,9$ Гц, 1H), 7.12 (ddd, $J=29,3, 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 6.93 (td, $J=7,6, 2,4$ Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.39 (ddd, $J=7,8, 5,9, 4,8$ Гц, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 2.91 (d, $J=18,3$ Гц, 3H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 5H).

Пример 28: получение Соединения 28



Стадия A: получение соединения 28A

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,50 г), 1,3-дибромфторбензол (0,66 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (80 мг), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (60 мг), тетрагидрофуран (50 мл) и *трет*-бутоксид натрия (1,00 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали,

концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 10/1) с получением соединения 28А (0,51 г).

Стадия В: получение соединения 28В

Соединение 28А (0,50 г) взвешивали и добавляли в реакционную колбу, добавляли метиленхлорид (10 мл), смесь перемешивали и растворяли с последующим добавлением метансульфоновой кислоты (0,39 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли триэтиламин (2 мл) для прекращения реакции с получением раствора соединения 28В. Реакционный раствор не концентрировали и непосредственно передавали на следующую стадию.

Стадия С: получение соединения 28С

Ангидрид уксусной кислоты (206 мг) добавляли к вышеуказанному раствору соединения 28В и смесь перемешивали при комнатной температуре для взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 28С (313 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 313,79.

Стадия D: получение соединения 28D

В реакционную колбу, содержащую соединение 28С (300 мг), последовательно добавляли бис(пинаколато)диборат (365 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (39 мг), 1,4-диоксан (30 мл) и ацетат калия (282 мг). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 98/2) с получением соединения 28D (278 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 361,04.

Стадия E: получение соединения 28E

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 28D (300 мг), соединение 1С (409 мг), карбонат калия (460 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (48 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор

фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 28E (252 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 689,5.

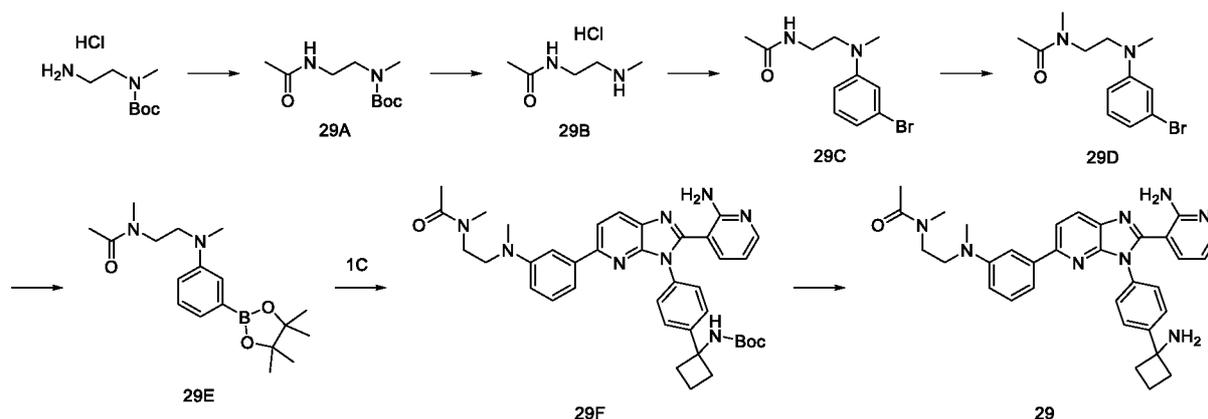
Стадия F: получение соединения 28

Соединение 28E (250 мг), метансульфоновою кислоту (349 мг) и дихлорметан (30 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 28 (70 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 589,5.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8.25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=2,0, 5,0$ Гц, 1H), 7.68 (dd, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.20 (dd, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7.10-7.44 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 4.02 (s, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H).

Пример 29: получение Соединения 29



Стадия А: получение соединения 29А

N-*tert*-бутоксикарбонил-*N*-метилэтилендиамин (1,00 г), метиленхлорид (30 мл), безводный карбонат калия (1,59 г) и ангидрид уксусной кислоты (0,64 г) последовательно добавляли в реакционную колбу. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После

завершения взаимодействия, реакционный раствор последовательно промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 29А (1,13 г).

Стадия В: получение соединения 29В

В реакционную колбу, содержащую соединение 29А (1,13 г), добавляли раствор хлороводорода (4 М) в 1,4-диоксане (20 мл) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 29В (0,87 г).

Стадия С: получение соединения 29С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 29В (0,87 г), 1,3-дибромфторбензол (5,42 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (263 мг), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (179 мг), тетрагидрофуран (50 мл) и *трет*-бутоксид натрия (3,31 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (этилацетат) с получением соединения 29С (0,48 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 271,1.

Стадия D: получение соединения 29D

Тetraгидрофуран (10 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую соединение 29С (0,48 г) и затем смесь растворяли при перемешивании, добавляли гидрид натрия (0,28 г) после охлаждения реакционного раствора смесью лед/этанол. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали в течение 10 минут, добавляли метилйодид (0,76 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. Взаимодействие завершали. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, перемешивали и экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли. Реакционный раствор сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 29D (0,64 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 285,1.

Стадия E: получение соединения 29E

В реакционную колбу, содержащую соединение 29D (509 мг), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (680 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (73 мг), 1,4-диоксан (20 мл) и ацетат калия (525 мг). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/2) с получением соединения 29E (441 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 333,3.

Стадия E: получение соединения 29F

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 29E (440 мг), соединение 1C (716 мг), карбонат калия (550 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (77 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 96/4) с получением соединения 29F (400 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 661,39.

Стадия G: получение соединения 29

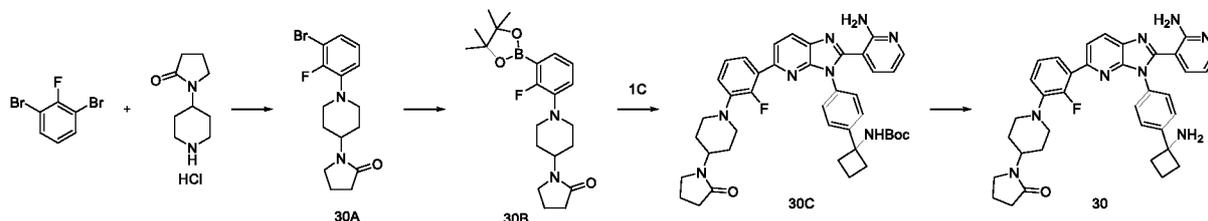
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 29F (400 мг), метансульфоновую кислоту (582 мг) и дихлорметан (30 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 29 (387 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 561,34.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 8.29 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 8.01 (dd, *J*=1,5, 5,0 Гц, 1H), 7.96 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 7.62 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 6H),

2.94 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H).

Пример 30: получение Соединения 30



Стадия А: получение соединения 30А

Гидрохлорид 1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (0,32 г), 1,3-дибромфторбензол (0,40 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,07 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,10 г), *трет*-бутоксид натрия (0,33 г) и толуол (20 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 120°C. После того как исходные вещества полностью прореагировали, реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 65/1) с получением соединения 30А (0,20 г).

Стадия В: получение соединения 30В

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (0,06 г), бис(пинаколато)дибор (0,10 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (25 мг), соединение 30А (0,20 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После того как исходные вещества полностью прореагировали, реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 65/1) с получением соединения 30В (0,21 г).

Стадия С: получение соединения 30С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 30В (0,21 г), соединение 1С (0,11 г), карбонат калия (0,06 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (13 мг), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (7,5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 3/7) с получением соединения 30С (0,16 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 717,8.

раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/3) с получением соединения 31А (0,50 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 297,1.

Стадия В: получение соединения 31В

В реакционную колбу последовательно добавляли ацетат калия (0,489 г), бис(пинаcolato)дибор (0,811 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (0,207 г), соединение 31А (0,502 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После того как исходные вещества полностью прореагировали, реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 7/3) с получением соединения 31В (0,293 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 345,6.

Стадия С: получение соединения 31С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 31В (0,293 г), соединение 1С (0,320 г), карбонат калия (0,270 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,040 г), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (7,5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 7/3) с получением соединения 31С (0,294 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 673,4.

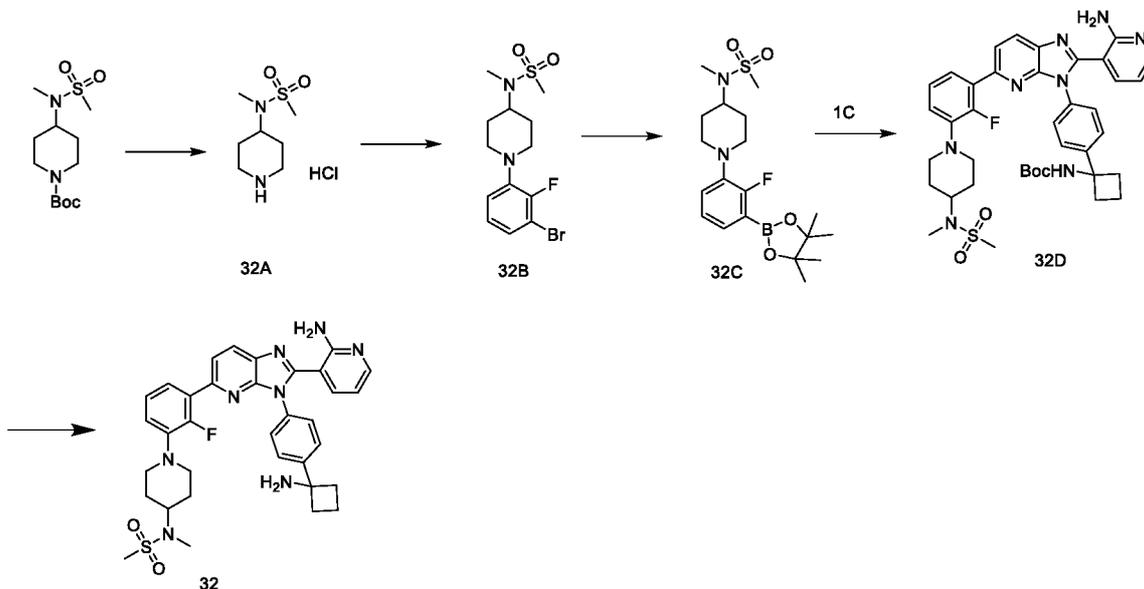
Стадия D: получение соединения 31

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 31С (0,294 г), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (0,210 г). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия и реакционный раствор перемешивали на ледяной бане. pH реакционного раствора довели до значения 12, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 2/3) с получением соединения 31 (0,183 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 573,7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (d, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.02 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.41-6.43 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.42-2.43 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 8H), 1.7 (m, 1H).

Пример 32: получение Соединения 32



Стадия А: получение соединения 32А

В одnogорлую колбу на 100 мл последовательно добавляли *трет*-бутил-4-(*N*-метилметансульфонамид)пиперидин-1-карбамат (1,8 г), метиленхлорид (5 мл) и раствор 4 М хлороводорода (2 мл) в диоксане и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения 32А (1,26 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В: получение соединения 32В

В одnogорлую колбу на 100 мл последовательно добавляли 2,2'-(3,3'-дихлор-1,1'-бифенил-4,4'-бисазо)бис(*N*-фенил-3-оксо-бутирамид) (0,491 г), бис(дибензилиденацетон)-палладий (0,361 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (1 г), соединение 32А (1,2 г), *трет*-бутоксид натрия (0,757 г) и диоксан (15 мл) в атмосфере азота и смесь нагревали до 120°C для проведения взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор подвергали перегонке при пониженном давлении для удаления растворителя, концентрировали и затем подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат, 85:15) с получением соединения 32В (680 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 365,1.

Стадия С: получение соединения 32С

В одnogорлую колбу на 100 мл последовательно добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (139 мг), соединение 32В (620 мг), бис(пинаколато)дибор (862 мг), ацетат калия (333 мг) и диоксан (15 мл) и смесь нагревали до 120°C в атмосфере азота для взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат, 75:25) с получением соединения 32С (420 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 413,3.

Стадия D: получение соединения 32D

В одnogорлую колбу на 100 мл последовательно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (51,8 мг), соединение 32С (220 мг), соединение 1С (220 мг), карбонат калия (124 мг), диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл) и смесь переносили на масляную баню с температурой 100°C и нагревали для взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол, 94:6) с получением соединения 32D (180 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 741,4.

Стадия E: получение соединения 32

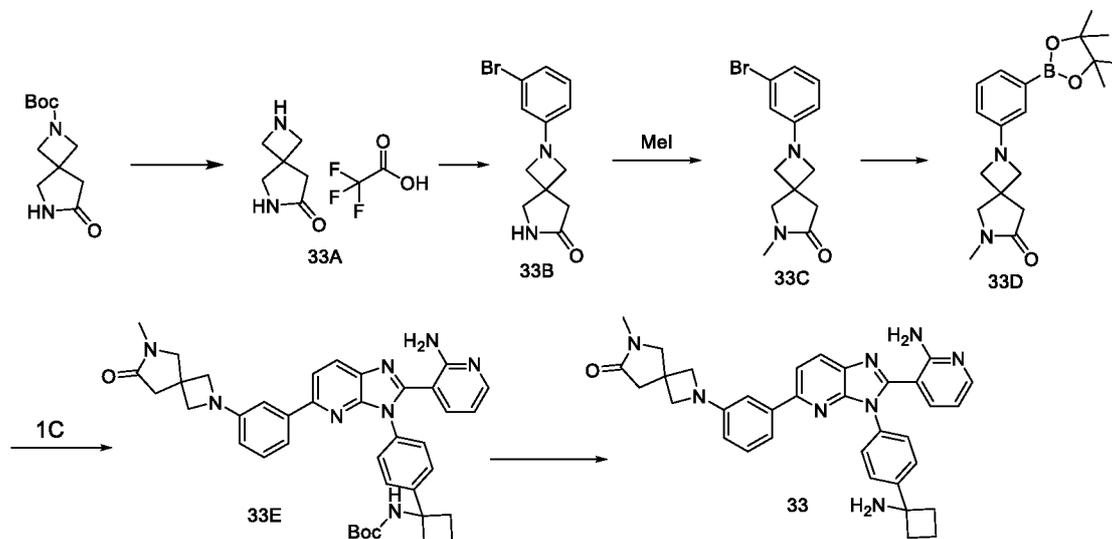
В одnogорлую колбу на 50 мл последовательно добавляли соединение 32D (180 мг), дихлорметан (10 мл) и метансульфоновую кислоту (46,7 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия pH реакционного раствора доводили до нейтрального значения насыщенным водным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол, 96:4) с получением соединения 32 (120 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 641,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.12 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J=5,0, 10,0$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J=5,0, 10,0$ Гц, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.12 (q, $J=10,0$ Гц, 1H), 6.99 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.59 (br, 2H), 6.39 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.51 (d,

$J=10,0$ Гц, 2H), 2.88-2.87 (m, 6H), 2.81 (t, $J=10,0$ Гц, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.83 (br, 6H).

Пример 33: получение Соединения 33



Стадия А: получение соединения 33А

Трифторуксусную кислоту (2 мл) медленно по каплям добавляли к реакционному раствору *трет*-бутил-7-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-2-карбоксилата (0,5 г) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 33А (0,78 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 127,4.

Стадия В: получение соединения 33В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 33А (0,5 г), 1,3-дибромбензол (0,74 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,19 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,13 г), *трет*-бутоксид натрия (1 г) и 1,4-диоксан (30 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 33В (0,54 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 281,4.

Стадия С: получение соединения 33С

Гидрид натрия (0,37 г) медленно добавляли к раствору соединения 33В (0,52 г) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C в атмосфере азота и после завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и перемешивали в

течение 0,5 часа и затем добавляли метилйодид (1,32 г) для взаимодействия. После завершения взаимодействия насыщенный водный раствор хлорида аммония (75 мл) добавляли в реакционный раствор на ледяной бане и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением соединения 33С (0,50 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 295,4.

Стадия D: получение соединения 33D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 33С (0,50 г), бис(пинаколато)дибор (0,65 г), ацетат калия (0,50 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,14 г) и 1,4-диоксан (30 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 33D (0,12 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 343,5.

Стадия E: получение соединения 33E

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 33D (0,12 г), соединение 1С (0,14 г), карбонат калия (0,12 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,03 г), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 33E (0,18 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 671,4.

Стадия F: получение соединения 33

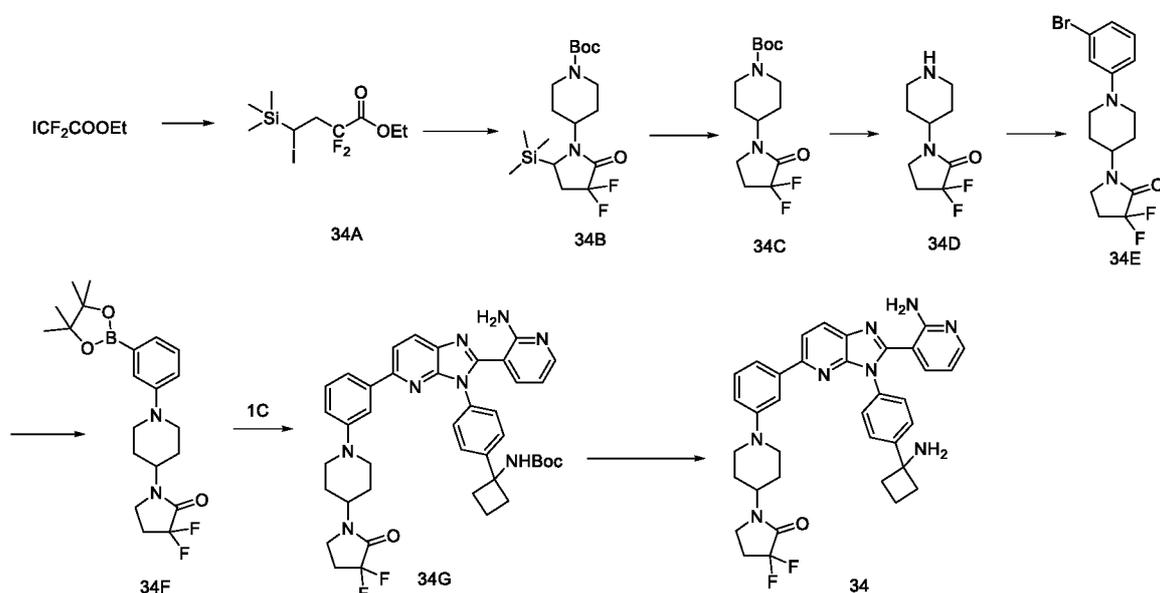
Соединение 33E (176 мг), метансульфоновую кислоту (0,15 мл) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и этот реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали

колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 33 (69 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 571,6.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (dd, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 8.02 (dd, $J=5,0$, 1,9 Гц, 1H), 7.78 (dd, $J=8,5$, 2,7 Гц, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.30 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.17 (dt, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 7.09 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.52 (dd, $J=7,9$, 2,4 Гц, 1H), 6.42 (dd, $J=7,7$, 4,8 Гц, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.69 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

Пример 34: получение Соединения 34



Стадия А: получение соединения 34А

В реакционную колбу последовательно добавляли этил-2,2-дифтор-2-йодацетат (10 г), винилтриметилсилан (8,9 г), медный порошок (0,13 г) и ацетонитрил (50 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при $65^\circ C$. После завершения взаимодействия реакционный раствор подвергали перегонке при пониженном давлении для удаления растворителя и концентрировали с получением соединения 34А (8,34 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 351,0.

Стадия В: получение соединения 34В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 34А (3,0 г), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,1 г) и этанол (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор

концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 8/2) с получением соединения 34В (1,0 г).

МС (ЭРИ, $[M+K]^+$) m/z : 415,4.

Стадия С: получение соединения 34С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 34В (1,0 г), фторид калия (1,0 г) и диметилсульфоксид (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 34С (0,76 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 305,4.

Стадия D: получение соединения 34D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 34С (3,0 г), раствор 4 М соляной кислоты в диоксане (6,2 мл) и дихлорметан (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 34D (0,63 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 205,4.

Стадия E: получение соединения 34E

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,33 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,37 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (4,5 г), соединение 34D (0,63 г), *трет*-бутоксид натрия (0,28 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 34E (0,23 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 359,0.

Стадия F: получение соединения 34F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 34E (0,43 г), бис-(пинаколато)дибор (0,25 г), ацетат калия (0,19 г), комплекс дихлорида $[1,1'$ -бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,10 г) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 34F (0,17 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 407,12.

Стадия G: получение соединения 34G

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 34F (0,17 г), соединение 1C (0,12 г), карбонат калия (0,090 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,077 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (10 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 34G (0,20 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 735,7.

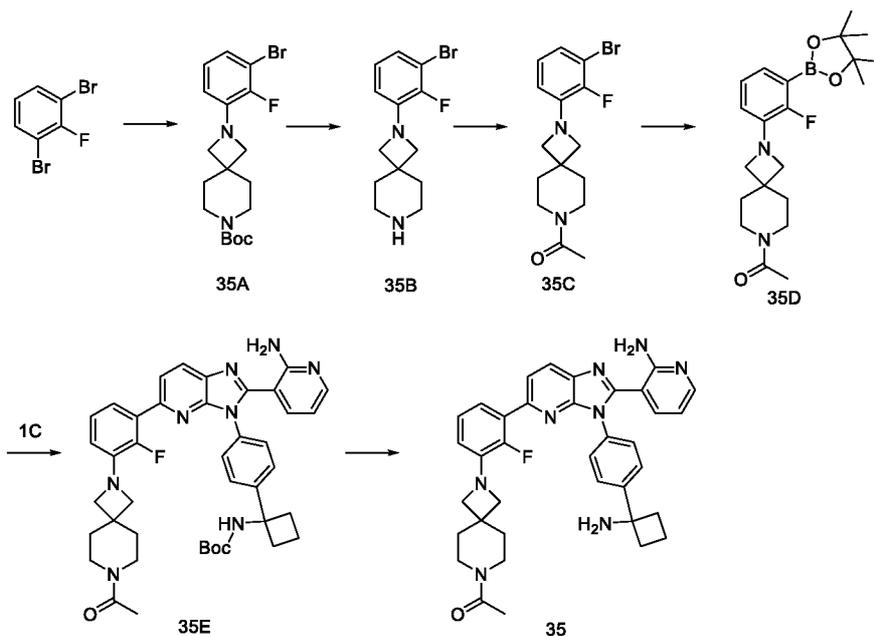
Стадия H: получение соединения 34

Соединение 34G (0,21 г), метансульфоновую кислоту (0,13 г) и дихлорметан (15 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 34 (0,041 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 635,5.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.80 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.77 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.14 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 3.82 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3.21 (t, $J=12,2$ Гц, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.94 (q, $J=10,3, 9,6$ Гц, 2H), 2.86 (dd, $J=14,7, 7,7$ Гц, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.18 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 1.59 (d, $J=17,5$ Гц, 2H).

Пример 35: получение Соединения 35



Стадия А: получение соединения 35А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (0,21 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,20 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (1,68 г), *трет*-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбонат (1,00 г), *трет*-бутоксид натрия (1,70 г) и тетрагидрофуран (25 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 85°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 35А (1,51 г).

МС (ЭРИ, $[M-100+H]^+$) m/z : 299,4.

Стадия В: получение соединения 35В

Соединение 35А (1,51 г), метансульфоновую кислоту (3,62 г) и дихлорметан (60 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 35В (1,32 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 299,4.

Стадия С: получение соединения 35С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 35В (1,32 г), ангидрид уксусной кислоты (0,67 г), триэтиламин (1,32 г) и дихлорметан (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 35С (1,32 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 341,4.

Стадия D: получение соединения 35D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 35С (1,32 г), бис(пинаколато)дибор (1,47 г), ацетат калия (1,14 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,32 г) и 1,4-диоксан (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 35D (1,27 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 389,6.

Стадия E: получение соединения 35E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 35D (0,59 г), соединение 1С (0,5 г), карбонат калия (0,42 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,12 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 35E (0,64 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 717,8.

Стадия F: получение соединения 35

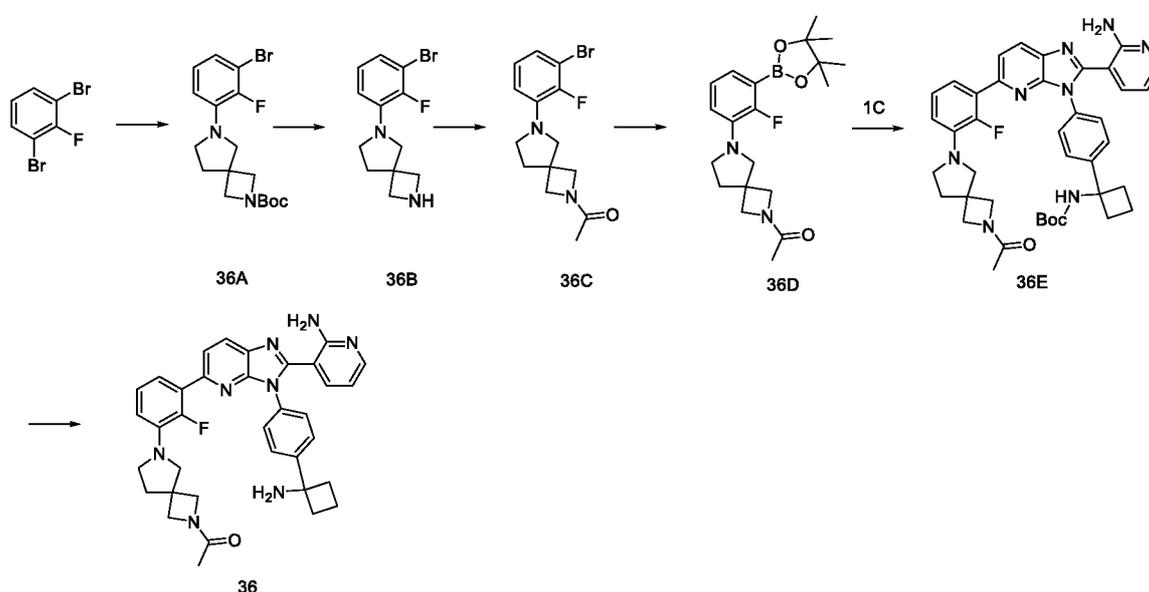
Соединение 35E (0,63 г), метансульфоновую кислоту (0,84 г) и дихлорметан (30 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия.

Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 35 (0,32 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 617,7.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=4,8, 1,5$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.24 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 7.09 (dd, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7.03 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.46 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6.36 (dd, $J=7,8, 4,9$ Гц, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.59 (ddd, $J=11,8, 8,9, 6,6$ Гц, 2H), 2.19 (ddd, $J=11,5, 9,1, 6,0$ Гц, 2H), 2.09 (s, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H).

Пример 36: получение Соединения 36



Стадия А: получение соединения 36А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (0,088 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,086 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (0,72 г), *трет*-бутил-2,6-дизаспиро[3.4]октан-2-карбонат (0,40 г), *трет*-бутоксид натрия (0,72 г) и тетрагидрофуран (25 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 85°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 36А (620 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 385,4.

Стадия В: получение соединения 36В

Соединение 36А (600 мг), метансульфоновою кислоту (1,55 г) и дихлорметан (30 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 36В (420 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 285,3.

Стадия С: получение соединения 36С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 36В (0,42 г), ангидрид уксусной кислоты (0,23 г), триэтиламин (0,45 г) и дихлорметан (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 36С (440 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 327,4.

Стадия D: получение соединения 36D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 36С (0,44 г), бис(пинаколато)дибор (0,51 г), ацетат калия (0,40 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,11 г) и 1,4-диоксан (30 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 36D (0,63 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 375,5.

Стадия E: получение соединения 36E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 36D (0,74 г), соединение 1С (0,5 г), карбонат калия (0,42 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,12 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный

раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 36E (500 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 703,4.

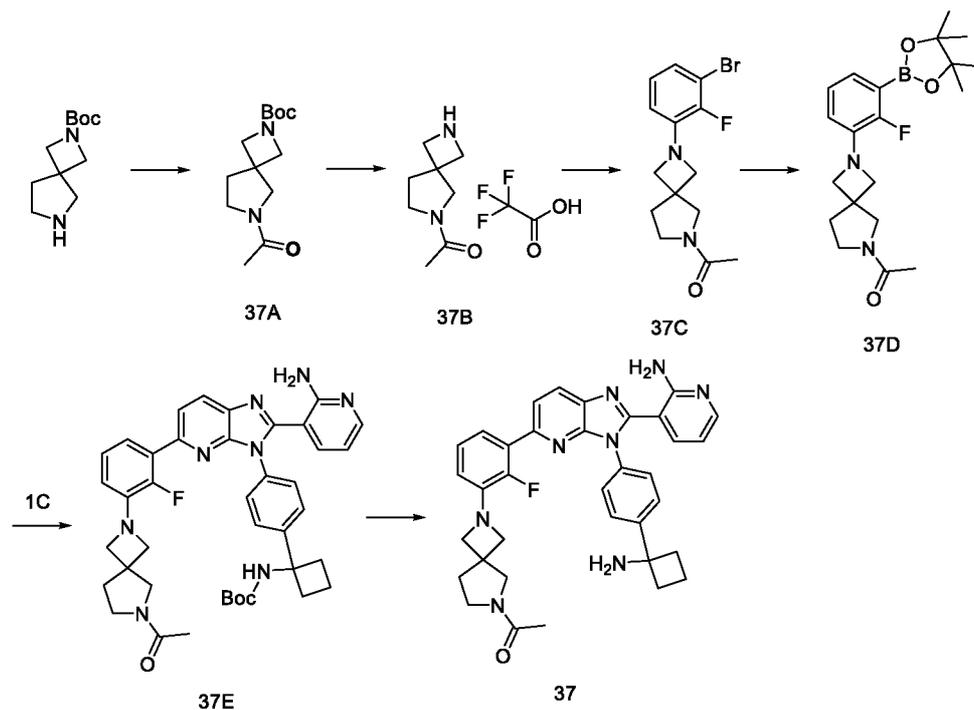
Стадия F: получение соединения 36

Соединение 36E (500 мг), метансульфоновую кислоту (0,7 г) и дихлорметан (20 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 36 (190 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 603,6.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.06 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6.78-6.64 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.38 (dd, $J=7,8, 4,9$ Гц, 1H), 4.11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4.05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4.01 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 3.96 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 3.60 (qd, $J=9,8, 2,0$ Гц, 2H), 3.49 (ddq, $J=14,4, 9,5, 7,3$ Гц, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 4H), 1.89 (s, 3H).

Пример 37: получение Соединения 37



Стадия А: получение соединения 37А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-2,6-диазапиро[3.4]октан-2-карбонат (0,60 г), ангидрид уксусной кислоты (0,44 г), триэтиламин (0,86 г) и метиленхлорид (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 37А (0,82 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 255,4.

Стадия В: получение соединения 37В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 37А (0,82 г), трифторуксусную кислоту (6,14 г) и дихлорметан (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 37В (1,68 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 155,4.

Стадия С: получение соединения 37С

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,22 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,22 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (1,68 г), соединение 37В (1,20 г), *трет*-бутоксид натрия (0,88 г) и тетрагидрофуран (100 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 85°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 37С (960 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 327,4.

Стадия D: получение соединения 37D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 37С (0,78 г), бис(пинаколато)дифторбор (0,92 г), ацетат калия (0,80 г), комплекс дихлорида $[1,1'$ -бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,19 г) и 1,4-диоксан (60 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 37D (0,64 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 375,5.

Стадия Е: получение соединения 37Е

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 37D (0,53 г), соединение 1С (0,32 г), карбонат калия (0,27 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,075 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 37Е (0,43 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 703,7.

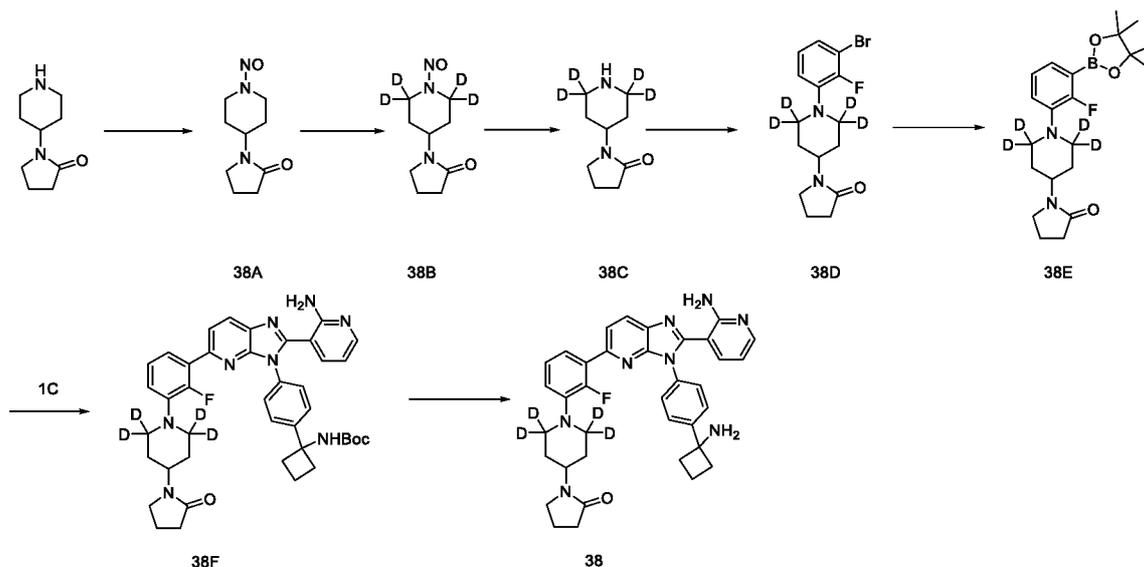
Стадия F: получение соединения 37

Соединение 37Е (0,43 г), метансульфоновую кислоту (0,58 г) и дихлорметан (25 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 37 (0,10 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 603,6.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.26 -7.99 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7.54 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 7.39 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-6.93 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.48 (dd, *J*=13,6, 6,9 Гц, 1H), 6.38 (dd, *J*=7,1, 5,1 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (d, *J*=10,6 Гц, 2H), 3.54 (dt, *J*=10,4, 6,9 Гц, 2H), 2.60 (dd, *J*=17,4, 8,9 Гц, 2H), 2.27 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 2.21 (dd, *J*=15,6, 10,0 Гц, 2H), 2.12 (dd, *J*=14,1, 7,5 Гц, 2H), 2.05 (t, *J*=6,6 Гц, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H).

Пример 38: получение соединения 38



Стадия А: получение соединения 38А

Разбавленную соляную кислоту (0,433 г) по каплям добавляли в 1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он (1 г) и воду (10 мл) при 0°C и после завершения добавления медленно по каплям добавляли водный раствор нитрита натрия (0,533 г) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 38А (0,7 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 198,4.

Стадия В: получение соединения 38В

Тяжелую воду (8 мл) медленно добавляли к соединению 38А (0,7 г) и метоксиду натрия (0,553 г) в атмосфере азота и после завершения добавления смесь перемешивали при 80°C. В реакционную колбу медленно добавляли дейтерированный этанол (5 мл) и затем реакционный раствор перемешивали при 80°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, подвергали вакуумной фильтрации и концентрировали с получением соединения 38В (0,45 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.40-4.29 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.00 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.44 (tt, $J=14,8, 7,3$ Гц, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.92-0.75 (m, 1H).

Стадия С: получение соединения 38С

Метоксид натрия (0,362 г) добавляли к раствору соединения 38В (0,45 г) в дейтерированном этаноле (2,5 мл) и тяжелой воде (5,00 мл) при комнатной температуре и после завершения добавления в реакционную колбу добавляли никель-алюминиевый

сплав (1,35 г) и температуру контролировали на уровне 30-40°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 35°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали и остаток экстрагировали метиленхлоридом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 38С (0,23 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 173,5.

Стадия D: получение соединения 38D

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли *трет*-бутоксид натрия (0,352 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (0,152 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,224 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (0,31 г), соединение 38С и 1,4-диоксан (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия в атмосфере азота при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 38D (0,14 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 345,3.

Стадия E: получение соединения 38E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 38D (0,14 г), бис(пинаколато)дибор (0,21 г), ацетат калия (0,12 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,066 г) и 1,4-диоксан (15 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 38E (0,13 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 393,4.

Стадия F: получение соединения 38F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 38E (0,13 г), соединение 1С (0,1 г), карбонат калия (0,056 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,047 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 30/1) с получением соединения 38F (0,03 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 721,4.

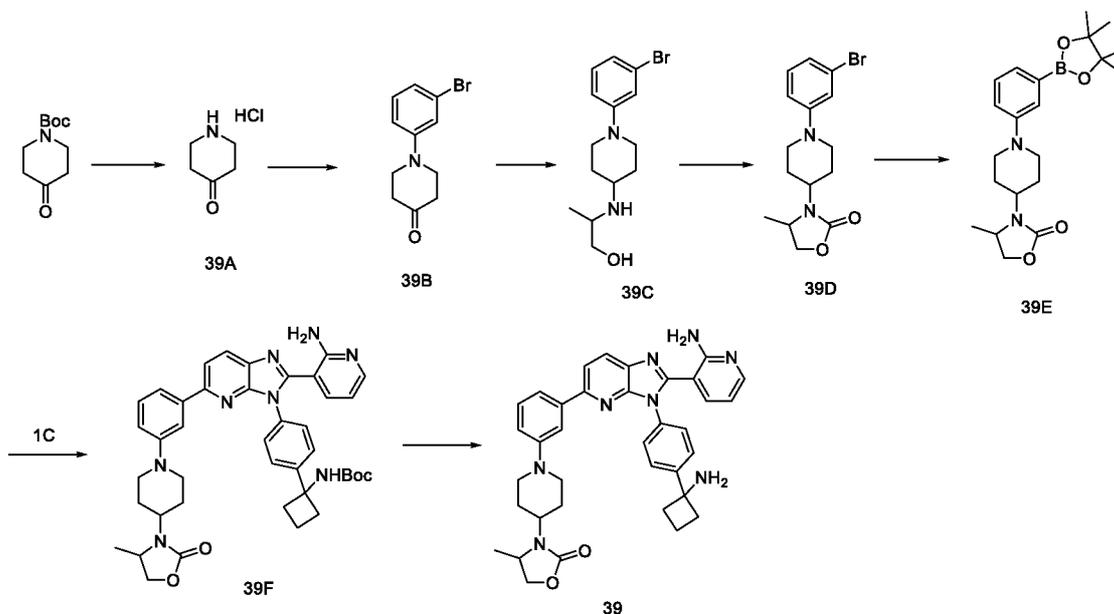
Стадия G: получение соединения 38

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 38F (0,028 г), метансульфоновую кислоту (0,019 г) и дихлорметан (20 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 38 (0,013 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 621,5.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.51 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.12 (dd, $J=12,9, 7,2$ Гц, 2H), 7.00 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.39 (dd, $J=7,5, 4,9$ Гц, 1H), 4.15 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.41 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.41 (dd, $J=16,7, 8,4$ Гц, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.03 (dd, $J=13,9, 7,0$ Гц, 2H), 1.93 (dd, $J=16,1, 7,5$ Гц, 2H), 1.78 (d, $J=12,3$ Гц, 2H).

Пример 39: получение Соединения 39



Стадия A: получение соединения 39A

Разбавленную соляную кислоту (0,914 г) медленно добавляли к раствору *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г) в метилхлориде (20 мл) при комнатной

температуре и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 39А (0,7 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 100,1.

Стадия В: получение соединения 39В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39А (0,7 г), 1-бром-3-иодбензол (1,461 г), карбонат калия (2,85 г), йодид меди (0,098 г), *L*-аланин (0,119 г) и диметилсульфоксид (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 39В (0,088 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 254,1.

Стадия С: получение соединения 39С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39В (0,3 г), 2-аминопропан-1-ол (0,177 г), уксусную кислоту (0,142 г) и метанол (10 мл) и реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. В реакционную колбу добавляли цианоборогидрид натрия (0,148 г) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 25/1) с получением соединения 39С (0,23 г)

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 313,4.

Стадия D: получение соединения 39D

В реакционную колбу последовательно добавляли *N,N*-карбонилдиимидазол (0,179 г), соединение 39С (0,23 г) и толуол (10 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота и затем перемешивали при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 39D (0,16 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 339,1.

Стадия E: получение соединения 39E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39D (0,16 г), бис(пинаколато)дибор (0,24 г), ацетат калия (0,14 г), комплекс дихлорида $[1,1'$ -

бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,039 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 39E (0,06 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 387,6.

Стадия F: получение соединения 39F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39E (0,06 г), соединение 1C (0,08 г), карбонат калия (0,045 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,038 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 30/1) с получением соединения 39F (65 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 715,5.

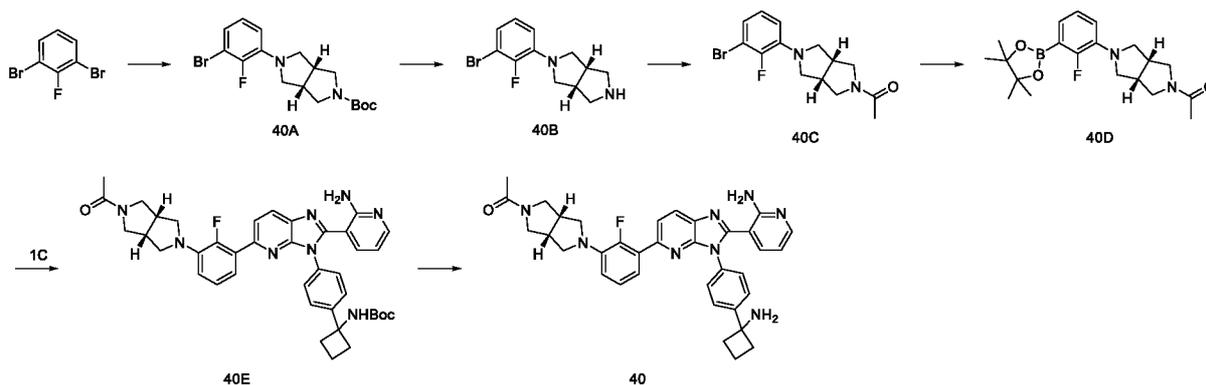
Стадия G: получение соединения 39

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39F (0,065 г), метансульфоновую кислоту (0,051 г) и дихлорметан (20 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 39 (0,032 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 615,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.24 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.88 (d, $J=7,9$ Гц, 3H), 6.41 (dd, $J=7,2$, 5.3 Гц, 1H), 4.35 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=8,2$, 5,6 Гц, 1H), 3.77-3.65 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.37 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.07 (qd, $J=12,1$, 3,7 Гц, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 1.81 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1.32 (d, $J=6,1$ Гц, 3H).

Пример 40: получение Соединения 40



Стадия А: получение соединения 40А

В реакционную колбу последовательно добавляли *цис*-2-Вос-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (250 мг), 1,3-дибром-2-фторбензол (448 мг), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (55 мг), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (40 мг), тетрагидрофуран (30 мл) и *трет*-бутоксид натрия (509 мг) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 80°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 40А (164 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 385,0.

Стадия В: получение соединения 40В

В реакционную колбу, содержащую соединение 40А (164 мг), последовательно добавляли дихлорметан (15 мл) и метансульфоновую кислоту (130 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор непосредственно использовали на следующей стадии без обработки.

Стадия С: получение соединения 40С

В реакционный раствор, содержащий соединение 40В, добавляли триэтиламин (42,9 мг) и ангидрид уксусной кислоты (43,3 мг) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой 2 раза и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 40С (142 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 327,4.

Стадия D: получение соединения 40D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 40С (142 мг), бис(пинаколато)дибор (164 мг), ацетат калия (127 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (50 мг) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 40D (101 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 375,4.

Стадия Е: получение соединения 40Е

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 40D (100 мг), соединение 1С (135 мг), карбонат калия (150 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (20 мг), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 120°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 40Е (101 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 703,5.

Стадия F: получение соединения 40

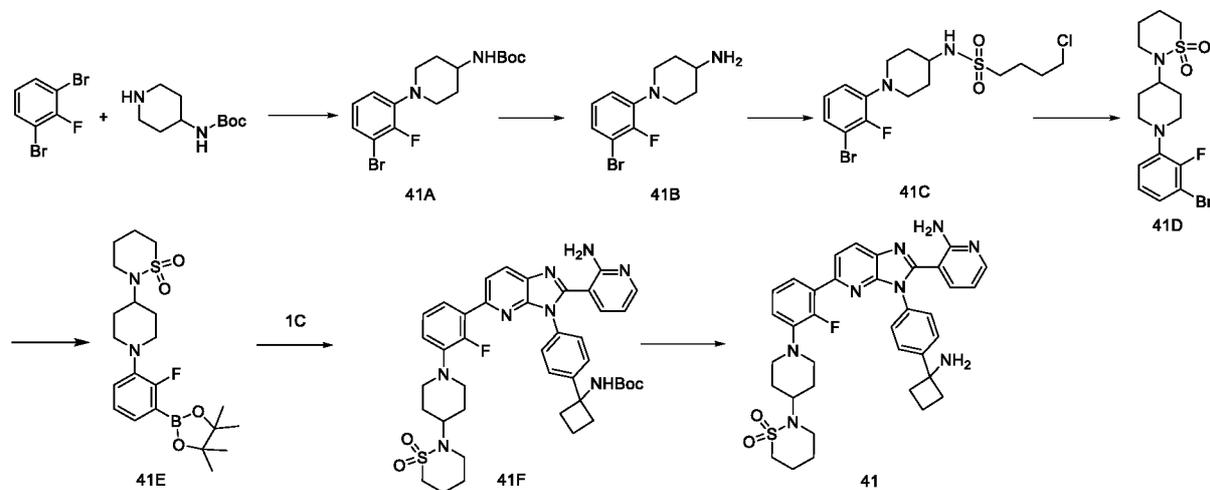
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 40Е (101 мг), метансульфоновую кислоту (138 мг) и дихлорметан (10 мл) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия для доведения рН до значения 9, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 40 (42 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 603,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.71 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.39 (dd, $J=5,0, 7,5$ Гц, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.37-3.32

(m, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H).

Пример 41: получение Соединения 41



Стадия А: получение соединения 41А

В реакционную колбу последовательно добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (2,94 г), бис(бензгидрилацетилен)палладий (2,164 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (6 г), *трет*-бутилпиперидин-4-илкарбамат (4,73 г), *трет*-бутоксид натрия (4,54 г), диоксан (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 41А (2,6 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 373,2.

Стадия В: получение соединения 41В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 41А (2,6 г), дихлорметан (30 мл) и раствор (7,37 мл) соляной кислоты в диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора, реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 41В (2 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 273,3.

Стадия С: получение соединения 41С

На бане с ледяной водой 4-хлорбутан-1-сульфонилхлорид (0,611 г) медленно добавляли к раствору соединения 41B (0,873 г) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и после завершения добавления реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения взаимодействия реакционный раствор добавляли в 30 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/1) с получением соединения 41C (0,826 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 427,4.

Стадия D: получение соединения 41D

После того как соединение 41C (0,826 г) растворили в *N,N*-диметилформамиде (15 мл), добавляли гидрид натрия (153 мг) при использовании ледяной бани и после завершения добавления реакционный раствор нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 30 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/3) с получением соединения 41D (0,3 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 391,6.

Стадия E: получение соединения 41E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 41D (0,3 г), бис(пинаколато)дибор (0,389 г), ацетат калия (0,15 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,125 г) и 1,4-диоксан (15 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 7/3) с получением соединения 41E (0,265 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 439,5.

Стадия F: получение соединения 41F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 41E (0,265 г), соединение 1C (0,187 г), карбонат калия (0,105 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,088 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C.

После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/10% метанол, 4/1) с получением соединения 41F (184 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 767,7.

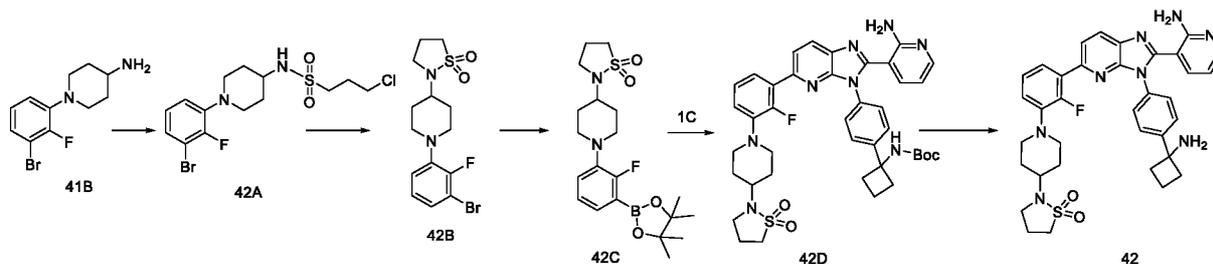
Стадия G: получение соединения 41

Соединение 41F (171 мг), метансульфоновую кислоту (0,142 мл) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/10% метанол, 1/1) с получением соединения 41 (80 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 667,6.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.26 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09-7.19 (m, 3H), 6.94 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.60 (s, 2H).

Пример 42: получение Соединения 42



Стадия A: получение соединения 42A

На бане с ледяной водой 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (0,538 г) медленно добавляли к раствору соединения 41B (0,83 г) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и после завершения добавления реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения взаимодействия реакционный раствор добавляли в 30 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и

подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 13/7) с получением соединения 42А (0,212 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 413,4.

Стадия В: получение соединения 42В

После того как соединение 42А (0,212 г) растворили в *N,N*-диметилформамиде (15 мл), добавляли гидрид натрия (146 мг) при использовании ледяной бани и после завершения добавления реакционный раствор нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 30 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 2/3) с получением соединения 42В (0,249 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 377,3.

Стадия С: получение соединения 42С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 42В (0,249 г), бис-(пинаколато)дибор (0,335 г), ацетат калия (0,13 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,054 г) и 1,4-диоксан (15 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением соединения 42С (0,21 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 425,3.

Стадия D: получение соединения 42D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 42С (0,21 г), соединение 1С (0,243 г), карбонат калия (0,137 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,057 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и перемешивали для проведения взаимодействия при 110°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/10% метанол, 3/7) с получением соединения 42D (185 мг).

MS (ESI) m/z : 753,7 $[M+H]^+$.

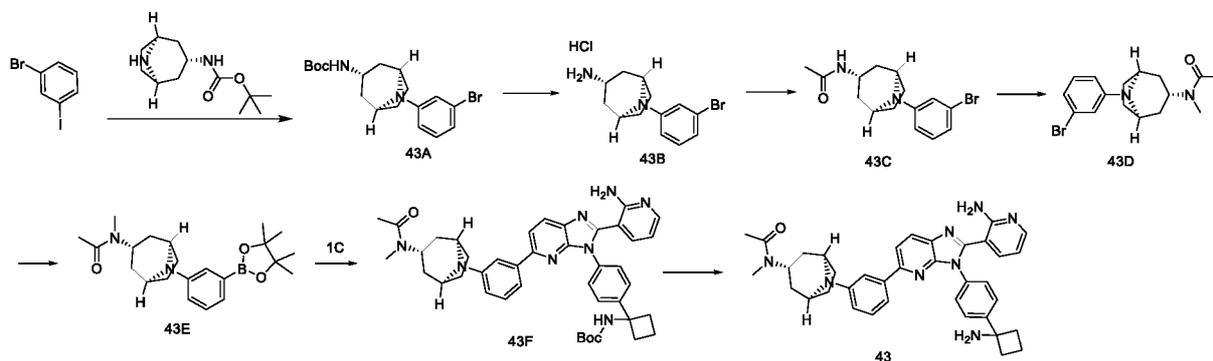
Стадия E: получение соединения 42

Соединение 42D (185 мг), метансульфоновою кислоту (0,16 мл) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/10% метанол, 2/3) с получением соединения 42 (40 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 653,6.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.41 (t, 1H), 3.4 (d, 2H), 3.28 (t, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.42 (q, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 3H), 1.88 (s, 4H), 1.70 (m, 1H).

Пример 43: получение Соединения 43



Стадия А: получение соединения 43А

В реакционную колбу последовательно добавляли *tert*-бутил-экзо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбамат (0,5 г), 1-бром-3-йодбензол (0,75 г), карбонат калия (0,92 г), йодид меди (0,05 г), *L*-пролин (0,02 г) и диметилсульфоксид (10 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 43А (0,14 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 381,5.

Стадия В: получение соединения 43В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 43А (0,14 г) и раствор 4 М диоксана в хлороводороде (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 43В (0,15 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 281,8.

Стадия С: получение соединения 43С

Ангидрид уксусной кислоты (0,07 г) медленно добавляли в реакционный раствор соединения 43В (0,15 г) и триэтиламина (0,24 г) в дихлорметане (6 мл) при 0°C и после завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и перемешивали для взаимодействия. После завершения взаимодействия насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) добавляли в реакционный раствор и реакционный раствор экстрагировали метиленхлоридом (30 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 43С (0,11 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 323,4.

Стадия D: получение соединения 43D

Гидрид натрия (0,07 г) медленно добавляли к раствору соединения 43С (0,22 г) в тетрагидрофуране (12 мл) при 0°C в атмосфере азота и после завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 часа и затем добавляли метилйодид (0,48 г) для взаимодействия. После завершения взаимодействия насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) добавляли в реакционный раствор на ледяной бане и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 43D (0,22 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 336,8.

Стадия E: получение соединения 43E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 43D (0,22 г), бис-(пинаколато)дибор (0,25 г), ацетат калия (0,20 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,05 г) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали

и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 43Е (0,1 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 385,6.

Стадия F: получение соединения 43F

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 43Е (0,10 г), соединение 1С (0,11 г), карбонат калия (0,09 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,03 г), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 43F (0,10 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 713,7.

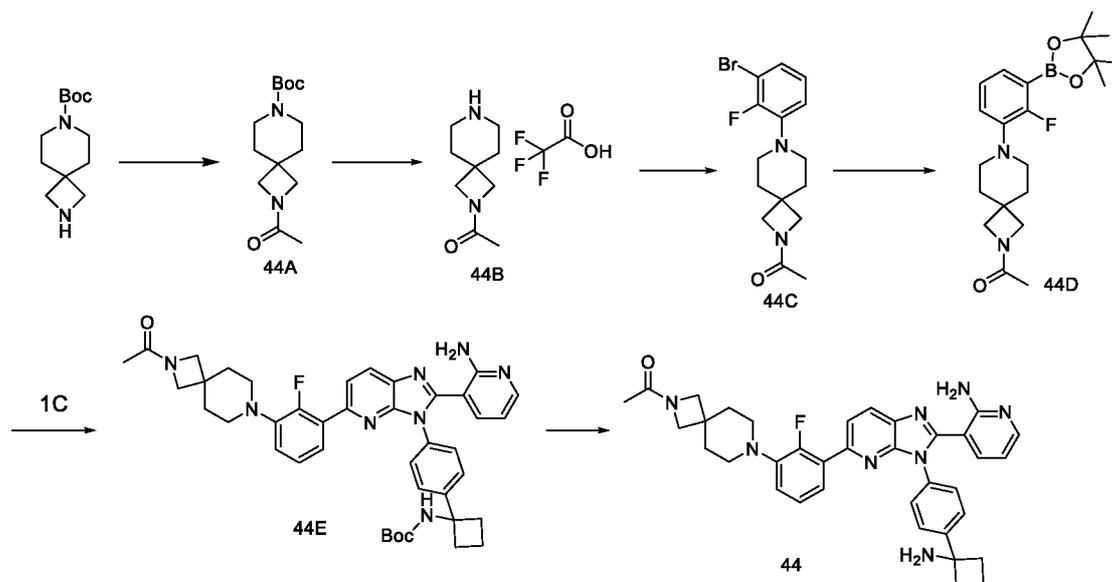
Стадия F: получение соединения 43

Соединение 43F (100 мг), метансульфоновую кислоту (0,10 мл) и дихлорметан (6 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 43 (26 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 613,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (dt, $J=36,6, 6,5$ Гц, 2H), 7.76 (q, $J=6,6, 5,8$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.15 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 6.79 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.39 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5.18 (dq, $J=12,7, 6,5$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J=14,0$ Гц, 2H), 2.61 (q, $J=9,4, 8,6$ Гц, 3H), 2.55-2.30 (m, 6H), 2.25-2.05 (m, 4H), 2.05-1.77 (m, 6H), 1.53-1.20 (m, 3H).

Пример 44: получение Соединения 44



Стадия А: получение соединения 44А

Ангидрид уксусной кислоты (0,68 г) медленно добавляли в реакционный раствор *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1 г) и триэтиламина (2,24 г) в метиленхлориде (20 мл) при 0°C и после завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и перемешивали для взаимодействия. После завершения взаимодействия реакционный раствор экстрагировали насыщенным водным бикарбонатом натрия и дихлорметаном, промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 44А (1,18 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 269,5.

Стадия В: получение соединения 44В

Трифторуксусную кислоту (2 мл) медленно по каплям добавляли к реакционному раствору соединения 44А (0,5 г) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 44В (0,85 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 169,4.

Стадия С: получение соединения 44С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 44В (0,5 г), 1,3-дибромфторбензол (0,68 г), (трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,16 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,11 г), *трет*-бутоксид натрия (0,85 г) и 1,4-диоксан (25 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для

проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 44С (0,22 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 341,4.

Стадия D: получение соединения 44D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 44С (0,22 г), бис-(пинаколато)дибор (0,24 г), ацетат калия (0,19 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,05 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 44D (98 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 389,5.

Стадия E: получение соединения 44E

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 44D (98 мг), соединение 1С (103 мг), карбонат калия (87 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (24 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 44E (84 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 717,4.

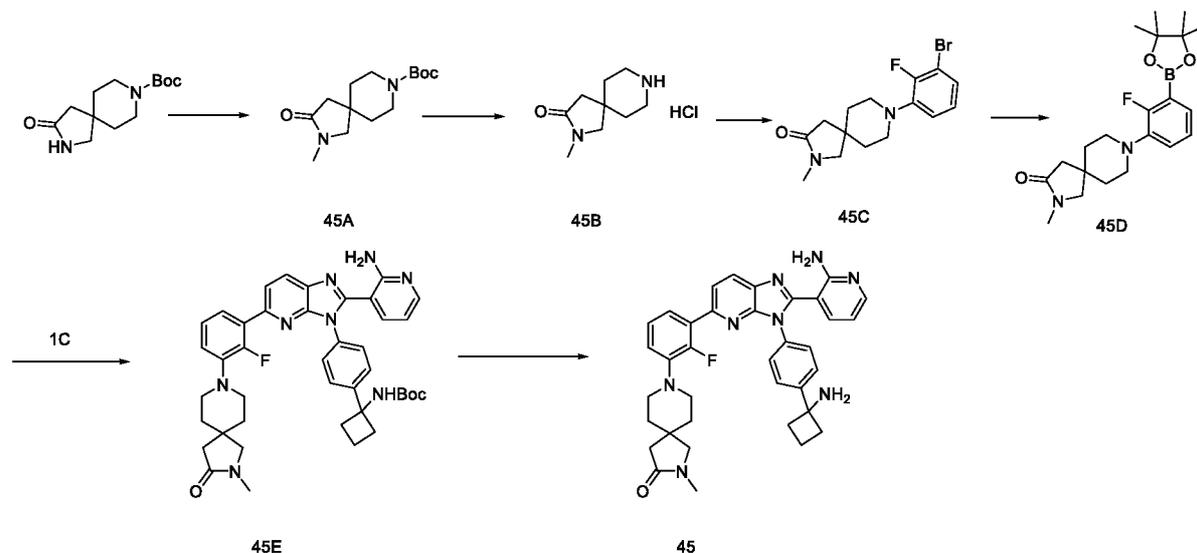
Стадия F: получение соединения 44

Соединение 44E (84 мг), метансульфоновую кислоту (0,10 мл) и дихлорметан (6 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 44 (37 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 617,6.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.79 (dd, $J=8,4$, 2.1 Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.49 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.95 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.39 (dd, $J=7,7$, 4,8 Гц, 1H), 3.80 (d, $J=49,5$ Гц, 4H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.98 -1.92 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H).

Пример 45: получение Соединения 45



Стадия А: получение соединения 45А

Гидрид натрия (7,9 г) медленно добавляли к раствору *трет*-бутил-3-оксо-2,8-дiazоспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (10 г) в тетрагидрофуране при 0°C в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную колбу по каплям добавляли метилйодид (27,9 г) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакцию останавливали посредством добавления водного раствора хлорида аммония и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 45А (13,0 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 269,5.

Стадия В: получение соединения 45В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 45А (13,0 г), дихлорметан (260 мл) и разбавленную соляную кислоту (12,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и сушили с получением соединения 45В (8,9 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 169,4.

Стадия С: получение соединения 45С

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутоксид натрия (11,3 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (1,8 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (2,7 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (11,2 г), соединение 45В (8,9 г) и 1,4-диоксан (100 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия в атмосфере азота при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 100/1) с получением соединения 45С (4,8 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 341,4.

Стадия D: получение соединения 45D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 45С (3,0 г), бис-(пинаolato)дибор (3,4 г), ацетат калия (2,6 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (1,4 г) и 1,4-диоксан (100 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 100/1) с получением соединения 45D (3,0 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 389,5.

Стадия E: получение соединения 45E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 45D (2,8 г), соединение 1С (2,3 г), карбонат калия (1,3 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,1 г), 1,4-диоксан (50 мл) и воду (10 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 45E (2,1 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 717,5.

Стадия F: получение соединения 45

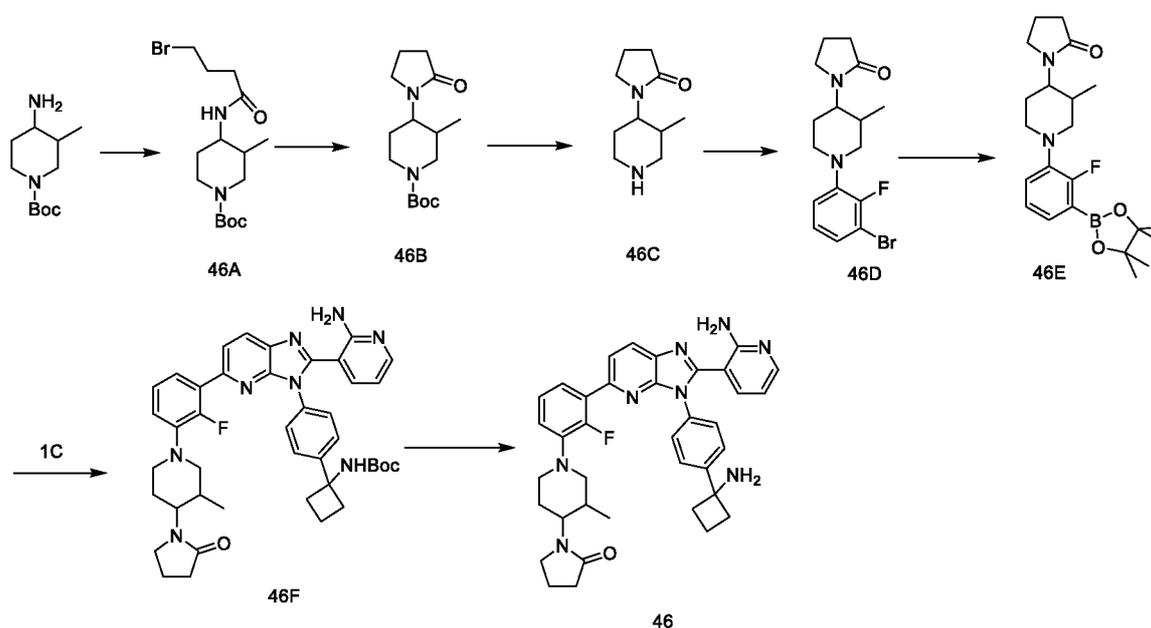
В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 45E (2,1 г), метансульфоновую кислоту (2,3 г) и дихлорметан (80 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для

экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 45 (0,43 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 617,6.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.19-7.88 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.60-7.26 (m, 5H), 7.05 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.94 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.27 (d, $J=14,2$ Гц, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.75 (s, 4H), 1.19 (d, $J=14,4$ Гц, 1H).

Пример 46: получение Соединения 46



Стадия А: получение соединения 46А

В реакционную колбу последовательно добавляли *tert*-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат оксалат (1,4 г), триэтиламин (0,93 г), 4-бромбутирилхлорид (0,93 г) и тетрагидрофуран (25 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор подвергали перегонке при пониженном давлении для удаления растворителя и концентрировали с получением соединения 46А (0,84 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 363,1.

Стадия В: получение соединения 46В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 46А (3,0 г), гидрид натрия (0,088 г) и тетрагидрофуран (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной

температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 46B (0,18 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 283,5.

Стадия С: получение соединения 46С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 46B (1,0 г), раствор 4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (3,7 мл) и раствор 1,4-диоксана (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 46С (0,83 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 183,5.

Стадия D: получение соединения 46D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 46С (3,0 г), карбонат цезия (2,3 г), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (0,21 г), гидрохлорид 1-(3-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (0,51 г), 1,3-дибром-*мета*-фторбензол (0,89 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,14 г) и диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 46D (0,38 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 355,4.

Стадия E: получение соединения 46E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 46D (0,38 г), карбонат калия (0,21 г), бис(пинаколато)дибор (0,41 г), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,17 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 46E (0,16 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 403,6.

Стадия F: получение соединения 46F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 46E (0,16 г), соединение 1С (0,18 г), карбонат калия (0,087 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,075 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2,0 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный

раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 46F (0,20 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 731,8.

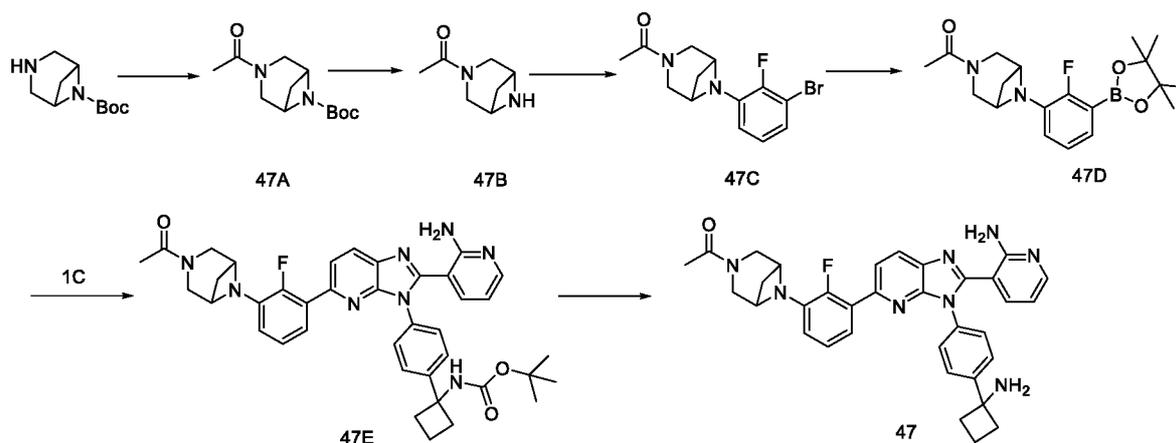
Стадия G: получение соединения 46

Соединение 46F (0,20 г), метансульфоновую кислоту (0,16 г) и дихлорметан (15 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 46 (0,078 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 631,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.10-8.04 (m, 1H), 7.94 (dd, $J=5,0, 2,3$ Гц, 1H), 7.74 (dq, $J=8,1, 2,7$ Гц, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.05 (tt, $J=11,9, 3,0$ Гц, 2H), 6.95 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.34 (ddd, $J=7,4, 4,9, 2,1$ Гц, 1H), 3.71 (td, $J=12,1, 4,2$ Гц, 1H), 3.46-3.32 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.76 (td, $J=11,9, 2,9$ Гц, 1H), 2.59 (dddd, $J=11,9, 9,0, 6,3, 2,3$ Гц, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.37 (dtt, $J=11,7, 5,8, 2,6$ Гц, 4H), 2.15 (ddtt, $J=15,9, 9,6, 6,7, 3,4$ Гц, 1H), 1.98 (dp, $J=12,3, 5,2, 4,0$ Гц, 3H), 1.81 (ddtq, $J=12,4, 9,3, 6,3, 3,7, 2,9$ Гц, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.34 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 1.26-1.14 (m, 3H).

Пример 47: получение Соединения 47



Стадия А: получение соединения 47А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (2,5 г), ангидрид уксусной кислоты (1,93 г), триэтиламин (6,3 г) и дихлорметан (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной

температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 47А (3,0 г).

МС (ЭРИ, $[M+Na]^+$) m/z : 241,1.

Стадия В: получение соединения 47В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 47А (3,01 г), трифторуксусную кислоту (2,2 г) и дихлорметан (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 47В (2,3 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 141,1.

Стадия С: получение соединения 47С

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,73 г), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,26 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (4,5 г), соединение 47В (1,6 г), *трет*-бутоксид натрия (11 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 85°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 47С (0,43 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 312,9.

Стадия D: получение соединения 47D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 47С (0,43 г), бис-(пинаolato)дибор (0,52 г), ацетат калия (0,22 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,270 г) и 1,4-диоксан (60 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 47D (0,13 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 361,6.

Стадия E: получение соединения 47E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 47D (0,13 г), соединение 1С (0,12 г), карбонат калия (0,068 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,057 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). После завершения добавления реакционный

раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 47E (0,21 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 689,44.

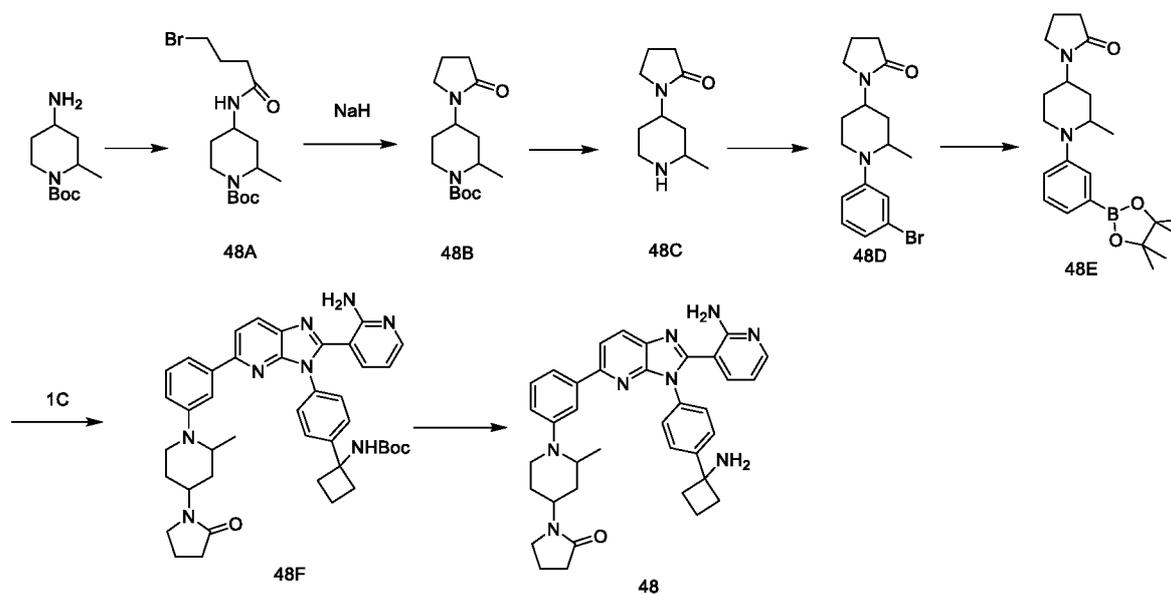
Стадия F: получение соединения 47

Соединение 47E (0,21 г), метансульфовую кислоту (0,58 г) и дихлорметан (25 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 47 (0,11 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 589,6.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.07-7.89 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=17,7, 8,1$ Гц, 2H), 7.28 (t, $J=12,7$ Гц, 2H), 7.15 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.97 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 6.48 (dt, $J=26,1, 8,2$ Гц, 2H), 6.33 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 4.46-4.25 (m, 2H), 3.86 (dd, $J=18,6, 12,8$ Гц, 2H), 3.53 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3.47-3.28 (m, 1H), 2.78 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 2.48 (dq, $J=53,9, 11,6, 10,3$ Гц, 4H), 2.28-2.09 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.54 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 1.35 (s, 1H).

Пример 48: получение Соединения 48



Стадия А: получение соединения 48А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат оксалат (3,5 г), триэтиламин (2,9 г), 4-бромбутирилхлорид (3,3 г) и тетрагидрофуран (25 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор подвергали перегонке при пониженном давлении для удаления растворителя и концентрировали с получением соединения 48А (0,78 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 363,1.

Стадия В: получение соединения 48В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 48А (1,4 г), гидрид натрия (0,088 г) и тетрагидрофуран (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 48В (0,52 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 283,5.

Стадия С: получение соединения 48С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 48В (0,52 г), раствор 4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (0,34 мл) и раствор 1,4-диоксана (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 48С (0,41 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 183,5.

Стадия D: получение соединения 48D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 48С (0,41 г), карбонат цезия (2,2 г), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (0,21 г), гидрохлорид 1-(3-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (0,51 г), 1,3-дибром-*мета*-фторбензол (0,89 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,14 г) и диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 48D (0,28 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 337,1.

Стадия Е: получение соединения 48Е

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 48D (0,28 г), карбонат калия (0,24 г), бис(пинаколато)дибор (0,32 г), дихлорид [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,138 г) и диоксан (20 мл) в атмосфере азота.

После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 9/1) с получением соединения 48E (0,087 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 385,3.

Стадия F: получение соединения 48F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 48E (0,087 г), соединение 1C (0,075 г), карбонат калия (0,087 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,075 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 48F (0,080 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 713,1.

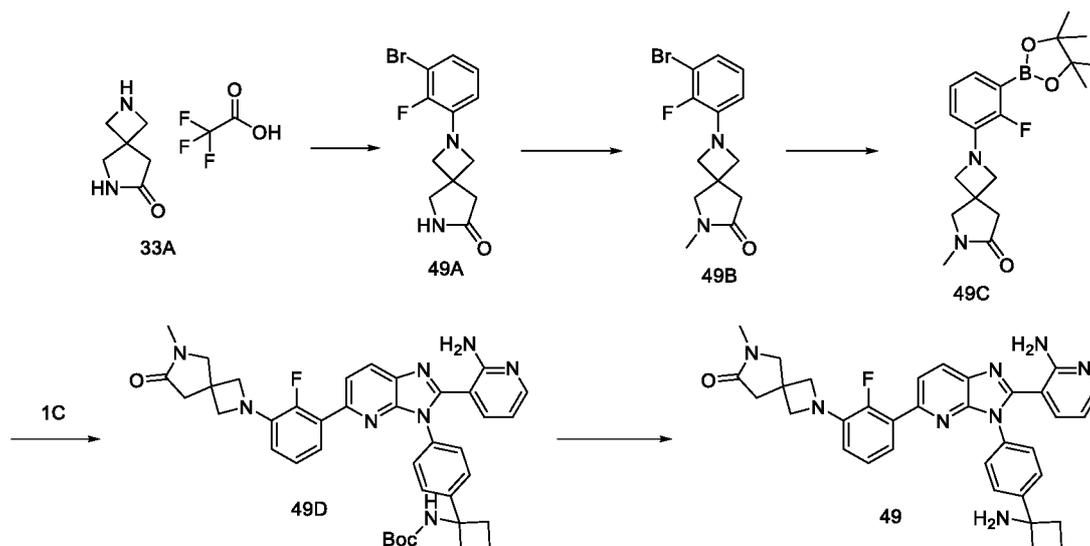
Стадия G: получение соединения 48

Соединение 48F (0,080 г), метансульфоновую кислоту (0,16 г) и дихлорметан (15 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 48 (0,021 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 613,1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.09-7.94 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.48 (h, $J=9,0$, 8,5 Гц, 3H), 7.36 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7.23 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6.84 (dd, $J=8,2$, 2,4 Гц, 1H), 6.59 (d, $J=20,1$ Гц, 2H), 6.33 (dd, $J=7,8$, 4,8 Гц, 1H), 4.39 (ddt, $J=12,9$, 9,3, 4,6 Гц, 1H), 4.26 (dt, $J=22,0$, 11,0 Гц, 1H), 3.47 (dt, $J=12,6$, 3,7 Гц, 1H), 3.29 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.54 (dt, $J=12,0$, 8,5 Гц, 3H), 2.35 (t, $J=8,1$ Гц, 3H), 2.16 (tt, $J=9,0$, 4,5 Гц, 3H), 1.72 (dtd, $J=24,1$, 12,1, 11,6, 6,7 Гц, 4H), 1.60 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 1.07 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 49: получение Соединения 49



Стадия А: получение соединения 49А

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 33А (0,52 г), 1,3-дибромфторбензол (0,83 г), (трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,20 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,14 г), *трет*-бутоксид натрия (1,04 г) и 1,4-диоксан (30 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 49А (0,22 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 299,3.

Стадия В: получение соединения 49В

Гидрид натрия (0,11 г) медленно добавляли к раствору соединения 49А (0,16 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C в атмосфере азота и после завершения добавления реакционный раствор переносили в условия комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 часа и затем добавляли метилиодид (0,23 г) для проведения взаимодействия. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония на ледяной бане с последующей экстракцией этилацетатом и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 49В (0,18 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 313,3.

Стадия С: получение соединения 49С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 49В (0,17 г), бис-(пинаколато)дибор (0,20 г), ацетат калия (0,16 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,04 г) и 1,4-диоксан (10 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 49С (0,19 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 361,5.

Стадия D: получение соединения 49D

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 49С (0,14 г), соединение 1С (0,16 г), карбонат калия (0,14 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0,04 г), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 49D (0,14 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 689,7.

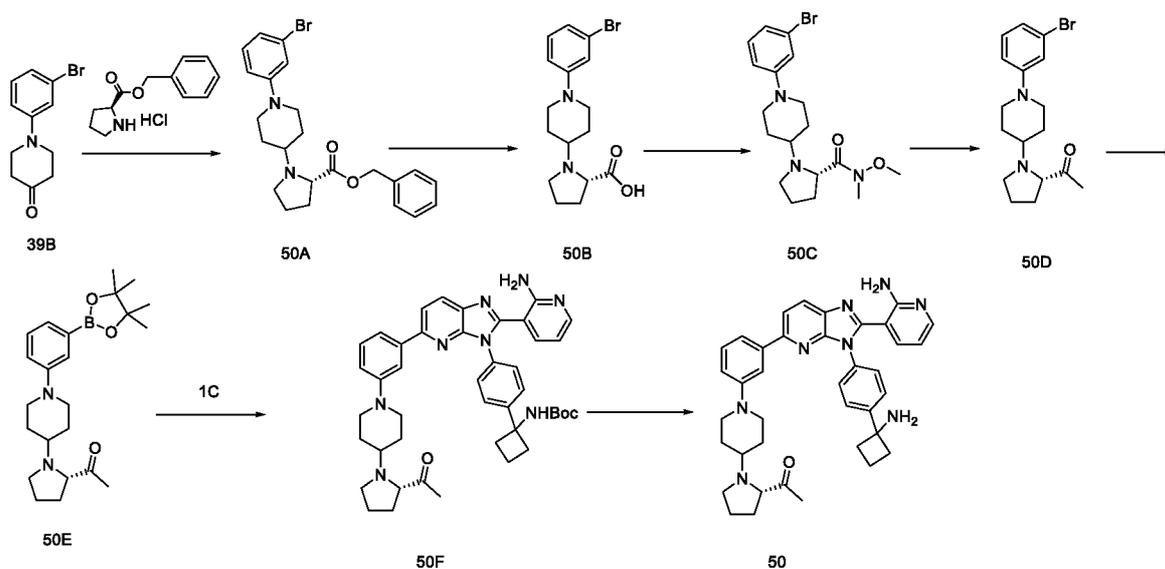
Стадия E: получение соединения 49

Соединение 49D (135 мг), метансульфоновую кислоту (0,10 мл) и дихлорметан (6 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 49 (49 мг).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 589,4.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (dd, *J*=8,5, 3,4 Гц, 1H), 8.02 (dt, *J*=4,9, 2,5 Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.55 (dt, *J*=8,4, 2,4 Гц, 2H), 7.42 (dt, *J*=8,3, 2,4 Гц, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.07 (dd, *J*=9,5, 6,0 Гц, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 4H), 3.71 (d, *J*=3,3 Гц, 2H), 2.89 (d, *J*=3,5 Гц, 3H), 2.72 (d, *J*=3,5 Гц, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

Пример 50: получение Соединения 50



Стадия А: получение соединения 50А

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 39В (1,7 г), гидрохлорид бензил-*L*-пролина (2,4 г), уксусную кислоту (0,8 г) и метанол (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли в нее цианоборогидрид натрия (0,84 г) и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) и смесь концентрировали; остаток экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 50А (1,3 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 443,4.

Стадия В: получение соединения 50В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 50А (1,3 г), гидроксид натрия (0,35 г), тетрагидрофуран (30 мл) и воду (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 70°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали, остаток экстрагировали этилацетатом и рН водной фазы доводили до значения 4-5 1 М разбавленной соляной кислотой. Водную фазу затем концентрировали, растворяли в метаноле (30 мл), фильтровали через органическую мембрану и дополнительно концентрировали с получением соединения 50В (1,0 г).

Стадия С: получение соединения 50С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 50B (1,0 г), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (2,2 г) и дихлорметан (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. В реакционный раствор добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,5 г) и гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (0,4 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 100/1) с получением соединения 50C (1,0 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 396,2.

Стадия D: получение соединения 50D

Бромид метилмагния (1,5 г) по каплям добавляли в раствор соединения 50C (1,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл) при -15°C в атмосфере азота и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония добавляли в реакционную колбу и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 50D (0,23 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 351,1.

Стадия E: получение соединения 50E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 50D (0,23 г), бис-(пинаколато)дибор (0,33 г), ацетат калия (0,2 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,053 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 50E (0,054 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 399,4.

Стадия F: получение соединения 50F

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 50E (0,054 г), соединение 1C (0,06 г), карбонат калия (0,051 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,014 г), 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали, концентрировали

и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 50F (0,050 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 727,4.

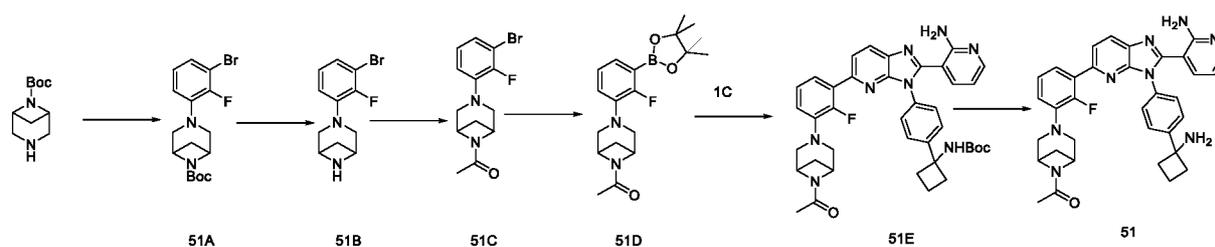
Стадия F: получение соединения 50

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 50F (0,05 г), метансульфоновую кислоту (0,066 г) и дихлорметан (6 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 50 (0,0050 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 627,7.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.36 (d, $J=41,5$ Гц, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 8.08 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=33,2, 8,5$ Гц, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.48 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 7.31 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.88 (d, $J=26,5$ Гц, 1H), 3.90 (dd, $J=20,9, 9,0$ Гц, 2H), 3.55 (d, $J=34,7$ Гц, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (t, $J=7,8$ Гц, 4H), 2.37 (d, $J=9,4$ Гц, 3H), 2.28-2.09 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.62 (dd, $J=71,1, 14,4$ Гц, 3H).

Пример 51: получение Соединения 51



Стадия A: получение соединения 51A

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-дифенилфосфин (0,22 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,32 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (0,89 г), *трет*-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбонат (0,70 г), *трет*-бутоксид натрия (1,0 г) и тетрагидрофуран (25 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 85°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной

хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 51A (0,37 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 371,3.

Стадия В: получение соединения 51В

Соединение 51А (0,37 г), метансульфоновую кислоту (0,28 г) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения рН до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 51В (0,23 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 271,3.

Стадия С: получение соединения 51С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 51В (0,23 г), ангидрид уксусной кислоты (0,13 г), триэтиламин (0,87 г) и дихлорметан (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 51С (0,34 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 313,0.

Стадия D: получение соединения 51D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 51С (0,34 г), бис-(пинаколато)дибор (0,42 г), ацетат калия (0,21 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,18 г) и 1,4-диоксан (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 51D (0,17 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 361,5.

Стадия E: получение соединения 51E

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 51D (0,17 г), соединение 1C (0,16 г), карбонат калия (0,89 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,74 г), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (5 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 51E (0,15 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 689,6.

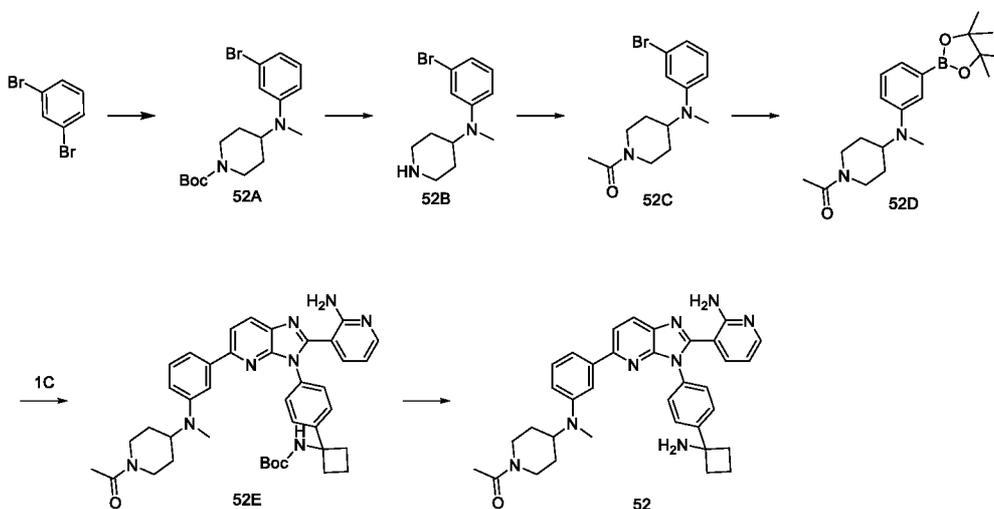
Стадия F: получение соединения 51

Соединение 51E (0,15 г), метансульфовую кислоту (0,21 г) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 51 (0,089 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 589,2825.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.09-7.94 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.98 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.59-6.47 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.39 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3.88 (dd, $J=20,6, 12,8$ Гц, 2H), 3.54 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3.41 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2.80 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 2.54 (q, $J=9,1$ Гц, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.10 (dt, $J=19,0, 9,3$ Гц, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H).

Пример 52: получение Соединения 52



Стадия А: получение соединения 52А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1-*трет*-бутоксикарбонил-4-метиламинопиперидин (2,00 г), 1,3-дибромбензол (3,30 г), трис(добензилиденацетон)-дипалладий (0,43 г), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,44 г), 1,4-диоксан (100 мл) и *трет*-бутоксид натрия (1,79 г) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 52А (1,16 г).

МС (ЭРИ, [M-t-Bu+H]⁺) *m/z*: 313,4.

Стадия В: получение соединения 52В

В реакционную колбу, содержащую соединение 52А (1,15 г), последовательно добавляли метиленхлорид (10 мл) и раствор (15 мл) 4 М хлороводорода в диоксане и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 52В (1,17 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 269,5.

Стадия С: получение соединения 52С

В реакционную колбу, содержащую соединение 52В (1,17 г), последовательно добавляли триэтиламин (1,16 г), ангидрид уксусной кислоты (0,78 г) и метиленхлорид (40 мл) и после завершения добавления реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/2) с получением соединения 52С (0,90 г).

МС (ЭРИ, [M+H]⁺) *m/z*: 311,4.

Стадия D: получение соединения 52D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 52С (0,88 г), бис-(пинаколато)дифтор (1,08 г), ацетат калия (0,83 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,23 г) и 1,4-диоксан (50 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали

и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 1/2) с получением соединения 52D (0,90 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 359,6.

Стадия Е: получение соединения 52Е

В пробирку для микроволновой печи последовательно добавляли соединение 52D (200 мг), соединение 1С (219 мг), карбонат калия (169 мг), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (47 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 140°C в микроволновом реакторе. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 52Е (216 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 687,8.

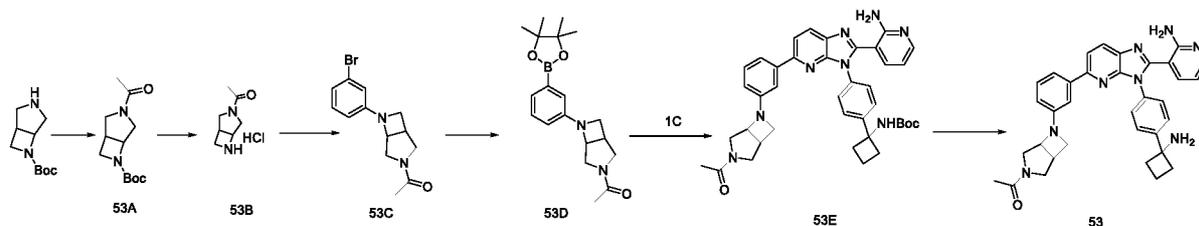
Стадия F: получение соединения 52

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 52Е (206 мг), метансульфоновую кислоту (0,2 мл) и дихлорметан (10 мл) и реакционный раствор перемешивали для проведения взаимодействия при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия для доведения pH до значения 9, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 52 (145 мг).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 587,7.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 6.82 (dd, $J=8,1, 2,5$ Гц, 1H), 6.44 (dd, $J=7,7, 5,2$ Гц, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 5H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H).

Пример 53: получение Соединения 53



Стадия А: получение соединения 53А

В реакционную колбу последовательно добавляли *трет*-бутил-3,6-диазацикло-[3.2.0]гептан-6-карбоксилат (0,35 г), ацетилхлорид (0,28 г), триэтиламин (0,54 г) и дихлорметан (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 53А (0,45 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 241,1.

Стадия В: получение соединения 53В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 53А (0,42 г), соляную кислоту (3,06 г) и дихлорметан (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали с получением соединения 53В (0,4 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 141,1.

Стадия С: получение соединения 53С

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (0,20 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,30 г), 1,3-дибромбензол (0,43 г), соединение 53В (0,29 г), *трет*-бутоксид натрия (0,47 г) и диоксан (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 50/1) с получением соединения 53С (0,07 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 295,4.

Стадия D: получение соединения 53D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 53С (0,12 г), бис-(пинаколато)дибор (0,21 г), ацетат калия (0,12 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,066 г) и 1,4-диоксан (20 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения

взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 53D (0,09 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 343,6.

Стадия Е: получение соединения 53Е

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 53D (0,088 г), соединение 1С (0,075 г), карбонат калия (0,042 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,035 г), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 53Е (0,054 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 671,8.

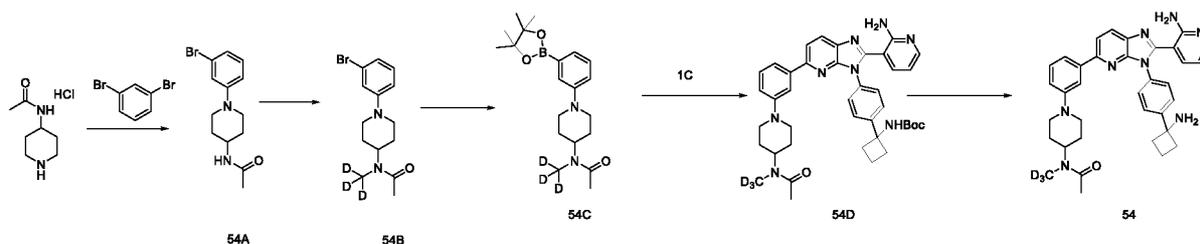
Стадия F: получение соединения 53

Соединение 53Е (0,050 г), метансульфоновую кислоту (0,072 г) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 40/1) с получением соединения 53 (0,020 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 571,2924.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 8.02 (dd, $J=8,7, 4,4$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.41 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J=14,2, 7,0$ Гц, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.62 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 6.37 (dd, $J=14,0, 8,0$ Гц, 2H), 4.67-4.50 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=19,0, 11,7$ Гц, 1H), 3.95-3.76 (m, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.58 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 3.34 (dd, $J=14,7, 6,2$ Гц, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.65 (dd, $J=39,8, 30,3$ Гц, 4H), 2.45 (d, $J=39,0$ Гц, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.85 (s, 1H).

Пример 54: получение Соединения 54



Стадия А: получение соединения 54А

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (3,3 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (4,9 г), 1,3-дибром-2-фторбензол (2,6 г), гидрохлорид 4-ацетиламинопиперидина (3,0 г), *трет*-бутоксид натрия (3,6 г) и диоксан (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 54А (0,90 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 297,1.

Стадия В: получение соединения 54В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 54А (0,90 г), гидрид натрия (1,2 г), дейтерированный йодметан (3,1 г) и тетрагидрофуран (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и добавляли воду и этилацетат для экстрагирования реакционного раствора; реакционный раствор затем промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 54В (1,5 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 314,5.

Стадия С: получение соединения 54С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 54В (1,5 г), бис-(пинаколато)дибор (2,4 г), ацетат калия (1,4 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,57 г) и 1,4-диоксан (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 54С (0,62 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 362,1.

Стадия D: получение соединения 54D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 54C (0,33 г), соединение 1C (0,30 г), карбонат калия (0,17 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,21 г), 1,4-диоксан (30 мл) и воду (6 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 54D (0,28 г).

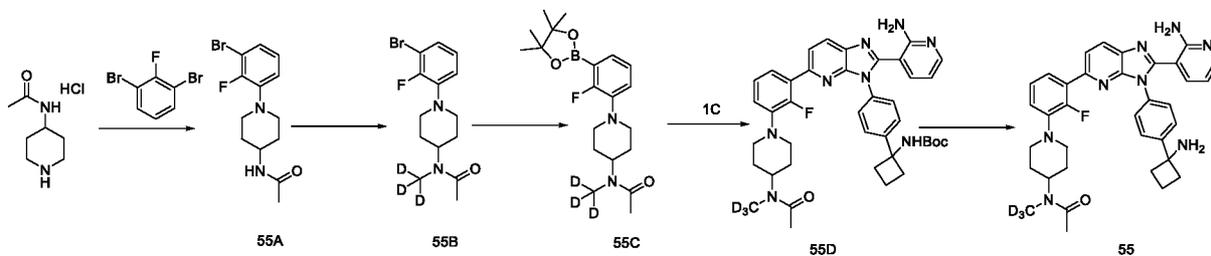
МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 690,8.

Стадия E: получение соединения 54

Соединение 54D (0,28 г), метансульфоновую кислоту (0,19 г) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 54 (0,14 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 590,3460.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08-7.96 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=8,2, 5,9$ Гц, 2H), 7.43 (dd, $J=15,3, 7,7$ Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.25 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 6.89 (dd, $J=8,2, 2,6$ Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.32 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 4.59 (tt, $J=12,2, 4,1$ Гц, 1H), 3.84-3.66 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H).

Пример 55: получение Соединения 55**Стадия A: получение соединения 55A**

В реакционную колбу последовательно добавляли 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (3,1 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (2,3 г), 1,3-дибром-2-

фторбензол (5,1 г), гидрохлорид 4-ацетиламинопиперидина (3,0 г), *трет*-бутоксид натрия (3,6 г) и тетрагидрофуран (30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением соединения 55A (1,0 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 315,4.

Стадия В: получение соединения 55В

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 55A (1,0 г), гидрид натрия (1,1 г), дейтерированный йодметан (1,1 г) и тетрагидрофуран (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и добавляли воду и этилацетат для экстрагирования реакционного раствора; реакционный раствор затем промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 55B (1,4 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 332,4.

Стадия С: получение соединения 55С

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 55B (1,4 г), бис-(пинаколато)дибор (2,0 г), ацетат калия (1,2 г), комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,5 г) и 1,4-диоксан (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере азота. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 55C (0,75 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 380,1.

Стадия D: получение соединения 55D

В реакционную колбу последовательно добавляли соединение 55C (0,35 г), соединение 1C (0,30 г), карбонат калия (0,17 г), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,21 г), 1,4-диоксан (30 мл) и воду (6 мл). После завершения добавления реакционный раствор продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Реакционный

раствор подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 20/1) с получением соединения 55D (0,28 г).

МС (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 708,5.

Стадия E: получение соединения 55

Соединение 55D (0,28 г), метансульфоновую кислоту (0,19 г) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 10% раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 13, добавляли воду и дихлорметан для экстрагирования реакционного раствора и реакционный раствор промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол, 10/1) с получением соединения 55 (0,11 г).

МСВР (ЭРИ, $[M+H]^+$) m/z : 608,3345.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J=8,3, 5,6$ Гц, 1H), 7.99 (dd, $J=4,8, 1,9$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.31 (dd, $J=7,8, 4,9$ Гц, 1H), 4.57 (tt, $J=12,3, 4,2$ Гц, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.86-2.66 (m, 2H), 2.53 (dddd, $J=12,1, 9,5, 6,2, 2,9$ Гц, 2H), 2.20-2.14 (m, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.66 (m, 2H).

Экспериментальный Пример 1: ингибирующее действие соединения на пролиферацию клеток LNCaP

Брали чашку Петри с клетками LNCaP (клетки рака предстательной железы человека с дефицитом PTEN), растущими в log-фазе и в хороших условиях, и подвергали гидролизу в течение 3 минут с помощью 1 мл панкреатина, затем в смесь добавляли 4 мл полной культуральной среды для завершения гидролиза и клетки добавляли в пробирку для центрифугирования. Отбирали 20 мкл клеток и подсчитывали, отмеряли пипеткой необходимое количество клеток (мл) и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 минут, супернатант отбрасывали и добавляли соответствующее количество среды для культивирования в чашках (среда RPMI плюс 5% FBS (фетальная бычья сыворотка) плюс 1% пирувата натрия плюс 1% глутамина), чтобы довести плотность клеток до 3×10^4 клеток/мл. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/луночка с помощью многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C , 5% CO_2 и насыщенной влажности. После инкубации в течение ночи

вносили соединения с помощью пипеточного дозатора, для каждой концентрации устанавливали по 2 дублирующие лунки, а клетки без соединения использовали в качестве отрицательного контроля. Через 72 часа добавляли ССК-8 (набор для оценки пролиферации клеток) в количестве 10 мкл/лунку для инкубирования в течение 4 часов, затем измеряли поглощение при 450 нм с помощью планшетного ридера Envision и рассчитывали степень ингибирования. Степень ингибирования (%) = (среднее значение в группе отрицательного контроля - среднее значение в экспериментальной группе)/(среднее значение в группе отрицательного контроля - среднее значение в группе с пустой пробой) × 100%. С помощью четырехпараметрического анализа была построена кривая зависимости «доза-эффект» с логарифмом концентрации соединения в качестве абсциссы и степени ингибирования в качестве ординаты, таким образом, был рассчитан IC₅₀. Результаты эксперимента представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	IC ₅₀ клеток LNcap, нМ	Пример	IC ₅₀ клеток LNcap, нМ
1	16	31	28
2	34	32	4,3
3	6,5	33	11
6	15	34	2,9
7	48	35	5,0
9	24	36	14
10	21	37	7,6
11	12	38	11
13	20	39	11
16	8,7	40	19
17	12	41	10
18	18	42	21
20	15	43	47
21	3,0	44	1,7
23	38	45	1,7

Пример	IC ₅₀ клеток LNcap, нМ	Пример	IC ₅₀ клеток LNcap, нМ
24	41	46	7,5
26	14	47	81
27	20	48	6,9
28	3,0	49	4,0
29	46	54	2,2
30	4,8	55	2,1

Экспериментальный Пример 2: ингибирующее действие соединения на фосфорилирование АКТ1 (S473) клеток LNcap

Брали клетки LNcap АКТ1 (S473), растущие в log-фазе, подвергали гидролизу с помощью 1 мл панкреатина в течение 3 минут и добавляли 4 мл полной культуральной среды для завершения гидролиза. Клетки добавляли в пробирку для центрифугирования. Отбирали 20 мкл клеток и подсчитывали, отбирали необходимое количество клеток (мл) и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 минут и добавляли среду для культивирования в чашках (2% FBS плюс бесфенольная базовая среда Red 1640 плюс 1% пирувата натрия плюс 1% глутамина), чтобы довести плотность клеток до приблизительно 1×10^6 клеток/мл. Клетки высевали в планшет (96 лунок) при указанной выше плотности клеток (100 мкл/лунка) и культивировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C, 5% CO₂ в течение ночи; на следующие сутки, в соответствии с распределением в планшете, соответствующее соединение впрыскивали с помощью нанопипетки и инкубировали в течение 1 часа при 37°C в инкубаторе для клеточных культур, содержащем 5% CO₂; супернатант отбрасывали, а в планшет добавляли 40 мкл буфера для лизиса (1×), содержащего блокирующий буфер, и инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания смеси 16 мкл лизата переносили в другой 384-луночный белый планшет малого объема. В планшет добавляли 4 мкл предварительно смешанного антитела (об./об.) в буфере для анализа, закрывали крышкой, центрифугировали для хорошего перемешивания и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. Значение сигнала 665 нм/620 нм определяли с помощью многофункционального микропланшетного

ридера PE Envision и рассчитывали IC_{50} с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

Результаты ингибирующего действия соединения на фосфорилирование АКТ1 (S473) клеток LNcap представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Пример	Фосфорилирование		Пример	Фосфорилирование	
	АКТ1 (S473)			АКТ1 (S473)	
	IC_{50} нМ			IC_{50} нМ	
1	34		32	11	
2	17		33	17	
3	20		34	25	
6	54		35	12	
9	16		37	11	
10	47		38	13	
11	19		39	42	
16	19		41	41	
17	17		44	12	
21	23		45	7.7	
28	28		54	10	
30	22		55	7.1	

Экспериментальный Пример 3: фармакокинетическая оценка соединения на мышах

Мыши ICR весом 18-22 г после адаптации в течение 3-5 суток были случайным образом разделены на 4 группы по 9 мышей, каждой группе внутрижелудочно (IG) вводили соединение 28 или соединение 30 в дозе 10 мг/кг, либо внутривенно (IV) вводили соединение 28 или соединение 30 в дозе 1 мг/кг.

Тестируемых животных (мышей ICR) не кормили в течение 12 часов перед введением, а через 4 часа после введения давали пищу и свободно поили водой до и после эксперимента и во время эксперимента.

После внутрижелудочного введения отбирали приблизительно 0,1 мл крови из глазниц через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч; после внутривенного введения отбирали приблизительно 0,1 мл крови из глазниц через 5 мин, 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч; у каждой мыши брали кровь в 3-4 временных точках, по 3 мыши в каждой временной точке, собирали цельную кровь, помещали в пробирки для центрифугирования, содержащие EDTA-K₂ (двухзамещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), хранили при 4°C в течение 1 часа и плазму отделяли посредством центрифугирования при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. Собирали все образцы плазмы и немедленно сохраняли при -20°C для тестирования.

30 мкл тестируемого образца плазмы и стандартного образца для получения калибровочной кривой отбирали пипеткой, добавляли к нему 300 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепам), встряхивали и тщательно перемешивали в течение 5 минут и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 минут. 80 мкл супернатанта отбирали и разбавляли 80 мкл ультраочищенной воды. После тщательного перемешивания 2 мкл полученного образца отбирали для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрического детектирования и регистрировали хроматограмму.

Воздействие соединения по настоящему изобретению при пероральном и внутривенном введении оценивали с помощью фармакокинетического эксперимента *in vivo* на мышах. Результаты представлены в Таблице 3 ниже.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры соединения *in vivo* у мышей

Соединение		Соединение 28		Соединение 30	
		IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг	IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг
AUC(0-t) (площадь под кривой)	нг*ч/мл	871	246	2772	476
AUC(0-∞)	нг*ч/мл	896	253	2884	482
MRT(0-t) (среднее время удерживания)	ч	5,28	1,49	5,01	1,04
t1/2z (период полувыведения)	ч	5,31	1,74	6,58	1,48

Т _{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме)	ч	2	/	2	/
С _{max} (максимальная концентрация в плазме)	нг/мл	140	/	542	/
V _d (объем распределения)	л/кг	/	9,92	/	4,43
Cl (клиренс)	л/кг	/	3,95	/	2,08
Абсолютная биодоступность F%		35,42%		58,23%	

Соединение		Соединение 44		Соединение 45	
Дозировка		IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг	IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг
AUC(0-t)	нг*ч/мл	24990	4837	14539	4243
AUC(0-∞)	нг*ч/мл	25071	4845	14543	4339
MRT(0-t)	ч	3,58	0,817	3,95	1,176
t _{1/2z}	ч	3,61	1.34	2,06	1,159
T _{max}	ч	2	/	0,25	/
С _{max}	нг/мл	4965	/	4016	/
V _d	л/кг	/	0,398	/	5,423
Cl	л/кг	/	0,206	/	0,23
Абсолютная биодоступность F%		51,67%		34,27%	

Экспериментальный Пример 4: фармакокинетическая оценка соединения на крысах

Крысы SD весом 180-220 г после адаптации в течение 7 суток были случайным образом разделены на 4 группы по 3 крысы, каждой группе внутрижелудочно (IG) вводили соединение 28 или соединение 30 в дозе 10 мг/кг, либо внутривенно (IV) вводили соединение 28 или соединение 30 в дозе 1 мг/кг.

Тестируемых животных (крыс SD) не кормили в течение 12 часов перед введением, а через 4 часа после введения давали пищу и свободно поили водой до и после эксперимента и во время эксперимента.

После внутрижелудочного введения отбирали приблизительно 0,1 мл крови из глазниц через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч; после внутривенного введения отбирали приблизительно 0,1 мл крови из глазниц через 5 мин, 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч; у 3 крыс брали кровь в каждой временной точке, собирали цельную кровь, помещали в пробирки для центрифугирования, содержащие EDTA-K₂ (двухзамещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), хранили при 4°C в течение 1 часа и плазму отделяли посредством центрифугирования при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. Собирали все образцы плазмы и немедленно сохраняли при -20°C для тестирования.

30 мкл тестируемого образца плазмы и стандартного образца для получения калибровочной кривой отбирали пипеткой и добавляли к нему 300 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепам), встряхивали и тщательно перемешивали в течение 5 минут и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 минут. 80 мкл супернатанта отбирали и разбавляли 80 мкл ультраочищенной воды. После тщательного перемешивания 2 мкл полученного образца отбирали для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрического детектирования и регистрировали хроматограмму.

Воздействие соединения по настоящему изобретению при пероральном и внутривенном введении оценивали с помощью фармакокинетического эксперимента *in vivo* на крысах. Результаты представлены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры соединения *in vivo* у крыс

Соединение		Соединение 28		Соединение 30	
Теоретическая дозировка		IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг	IG 10 мг/кг	IV 1 мг/кг
AUC(0-t)	нг*ч/мл	362±195	145±11,1	358±109	127±9,69
AUC(0-∞)	нг*ч/мл	372±197	174±4,37	383±106	139±9,21
MRT(0-t)	ч	7,38±0,43	2,12±0,099	8,15±0,73	5,57±0,053
t _{1/2z}	ч	3,93±1,46	5,9±2,11	5,43±1,82	7,73±0,440
T _{max}	ч	4,67±1,15	/	4,67±1,15	/
C _{max}	нг/мл	32,6±12,4	/	31,2±8,80	/
V _d	л/кг	/	48,8±16,8	/	80,8±8,90
Cl	л/кг	/	5,75±0,146	/	7,23±0,496

Абсолютная биодоступность F%	24,97%	35,47%
------------------------------	--------	--------

Экспериментальный Пример 5: Фармакодинамика соединения в модели подкожного опухолевого ксенотрансплантата клеток рака эндометрия человека AN3CA у бестимусных мышей

Самкам бестимусных мышей BALB/C класса SPF (из Changzhou Cavens Laboratory Animal Ltd.) подкожно в правую подмышечную впадину инокулировали 5×10^6 клеток AN3CA (поставщик: Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.). Когда средний объем опухоли достиг приблизительно 130 мм^3 , животных разделили на 3 группы по 6 животных и вводили им соединение, как показано в Таблице 5:

Таблица 5. Схема введения доз

Группы	Доза (мг/кг)	Путь введения	Частота введения	Курс лечения
Контрольная группа (контроль носителя)	----	i.g.	qd	14 суток
Группа, получающая соединение 28	20	i.g.	qd	14 суток
Группа, получающая соединение 30	20	i.g.	qd	14 суток

Примечание: i.g. означает внутрижелудочное введение; qd означает один раз в сутки.

День распределения по группам был определен как d0, и внутрижелудочное введение начинали в день распределения по группам, а объем введения составлял 10 мл/кг. В качестве растворителя использовали: D5W (5% раствор глюкозы). Объем опухоли измеряли 2-3 раза в неделю, при этом мышей взвешивали и данные регистрировали; наблюдали общее поведение мышей и регистрировали каждые сутки. После завершения эксперимента опухоли удаляли, взвешивали и фотографировали.

Формула расчета объема опухоли: Объем опухоли (мм^3) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (где a представляет собой размер по длинной оси, и b представляет собой размер по короткой оси).

Относительная скорость распространения опухоли (T/C%) означает процент относительного объема опухоли в группах лечения и контрольной группе в

определенный момент времени. Формула расчета является следующей: $T/C\% = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : средний относительный объем опухоли (RTV) для группы лечения; C_{RTV} : средний RTV для контрольной группы носителя; $RTV = TV_t/TV_0$, где TV_0 представляет собой объем опухоли при распределении по группам, TV_t представляет собой объем опухоли после лечения).

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

Формула расчета скорости изменения веса (WCR) (%) является следующей: $WCR = (W_t - W_{t_0})/W_{t_0} \times 100\%$, где W_{t_0} представляет собой массу тела животного при распределении по группам (то есть в d_0), W_t представляет собой массу тела животного при каждом измерении.

Все результаты экспериментов выражены в виде среднего \pm SD (среднее \pm стандартное отклонение). Относительный объем опухоли в группе лечения сравнивали с объемом опухоли в контрольной группе для выявления любого значимого различия с помощью t-критериев Стьюдента, где p менее 0,01 указывает на очень значимое различие.

Результаты представлены в Таблице 6, и результаты эффективности *in vivo* показывают, что и соединение 28, и соединение 30 обладают сильным ингибирующим действием в отношении опухолей *in vivo*.

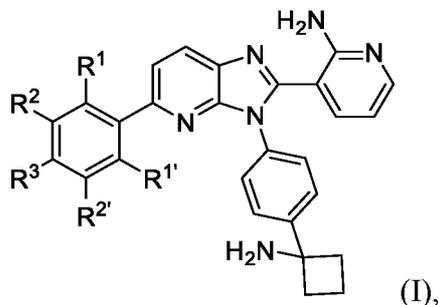
Таблица 6. Действие ингибиторов АКТ на подкожный опухолевый ксенотрансплантат клеток рака эндометрия человека AN3CA

Группы	Доза мг/кг	На 14 сутки эксперимента				Скорость изменения массы (%) (среднее \pm SD)
		Объем опухоли (мм ³) (среднее \pm SD)	Относительный объем опухоли (среднее \pm SD)	T/C (%)	TGI (%)	
Контрольная группа Контроль носителя	----	2838 \pm 498	23,7 \pm 8,1	--	--	11,0 \pm 3,6
Группа, получающая соединение 28	20	1267 \pm 249	10,5 \pm 3,4	44,3%	53,2%**	4,9 \pm 2,7
Группа, получающая соединение 30	20	1242 \pm 354	9,7 \pm 2,2	40,9%	58,4%**	2,3 \pm 3,5

Примечание: сравнение с контрольной группой, где ** обозначает p менее 0,01.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

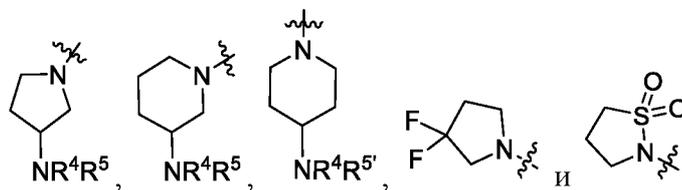
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, amino, группы amino- C_1 - C_6 алкил-, 7-9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 7-10-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного гетероциклила, атомы кольца которого содержат



атом кремния или атом фосфора, NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 , NR^4R^5 и NR^4R^5 , где amino или amino- C_1 - C_6 алкил- замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{22'}$, где 7-9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7-10-членный конденсированный гетероциклил или 5-6-членный гетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-10-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} ,

и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом;

R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкенил- $C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила или группы C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил-, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкилациламино- C_1 - C_6 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкинил- $C(O)$ -, 4-5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $O-\frac{5}{4}$, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_6 алкилацила;

$R^{21'}$ и $R^{22'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C_1 - C_6 алкила;

R^{23} и R^{24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из $O-\frac{5}{4}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_1 - C_6 алкилацила и группы C_1 - C_6 алкилацил- $N(C_1$ - C_6 алкил)-;

R^{25} выбран из C_1 - C_6 алкилацила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилацила и C_1 - C_6 алкилсульфонила;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила;

$R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или $R^{1'}$ представляет собой галоген.

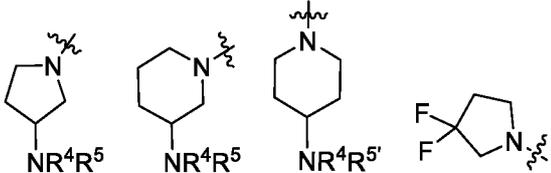
2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^1 и $R^{1'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

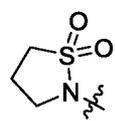
или R^1 и $R^{1'}$ оба выбраны из водорода;

или R^1 выбран из водорода, а $R^{1'}$ выбран из фтора;

или R^1 выбран из фтора, а $R^{1'}$ выбран из водорода.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, амино, группы амино- C_1 - C_4 алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклила, 10-членного спирогетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероциклила, 7-8-членного мостикового гетероциклила, 5-6-членного моногетероциклила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногетероциклила, атомы кольца которого

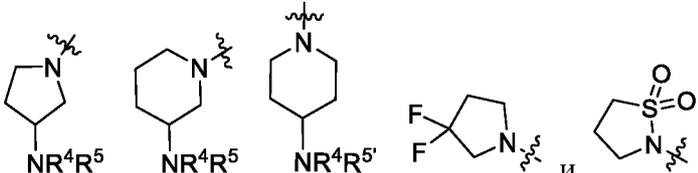
содержат атом кремния или атом фосфора,  и



, где amino или amino-C₁-C₄алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный моногетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклил, 10-членный спирогетероциклил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероциклил или 5-6-членный моногетероциклил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R²³, где 7-8-членный мостиковый гетероциклил замещен одним или более чем одним R²⁴,

или R³ соединен с R² или R^{2'} и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R²⁵, и R², R^{2'} и R³ одновременно не являются водородом;

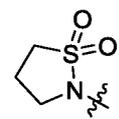
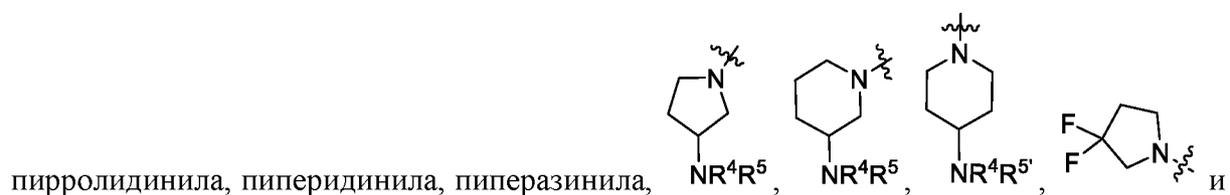
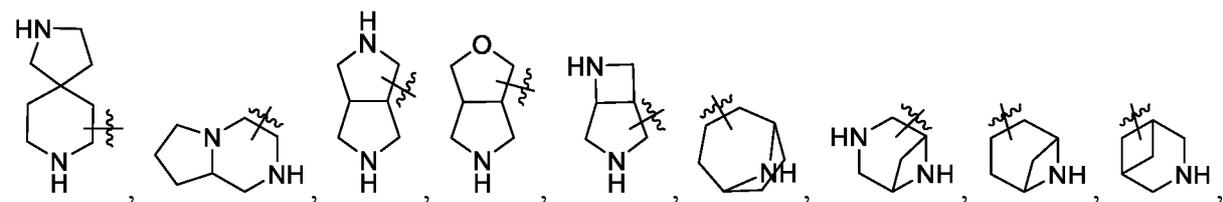
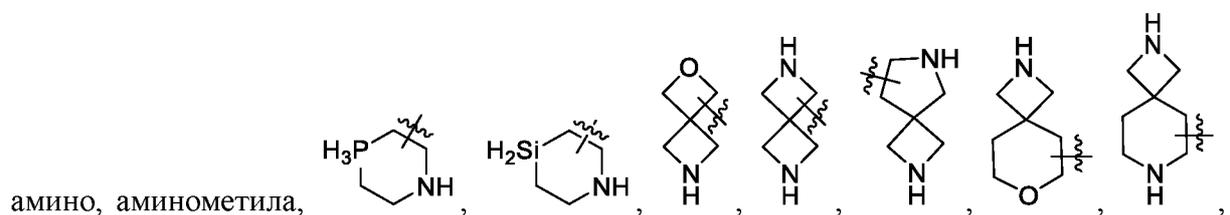
или R², R^{2'} и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, amino, группы amino-C₁-C₄алкил-, 7, 8 или 9-членного спирогетероциклоалкила, 10-членного спирогетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членного конденсированного гетероциклоалкила, 7-8-членного мостикового гетероциклоалкила, 5-6-членного моногетероциклоалкила, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, 5-6-членного моногетероциклоалкила, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом

фосфора,  , где amino или amino-C₁-C₄алкил- замещен одним или более чем одним R²¹ и возможно замещен одним или более чем одним R^{21'}, где 5-6-членный моногетероциклоалкил, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов углерода, замещен одним или более чем одним R²² и возможно замещен одним или более чем одним R^{22'}, где 7, 8 или 9-членный спирогетероциклоалкил, 10-членный спирогетероциклоалкил, атомы кольца которого

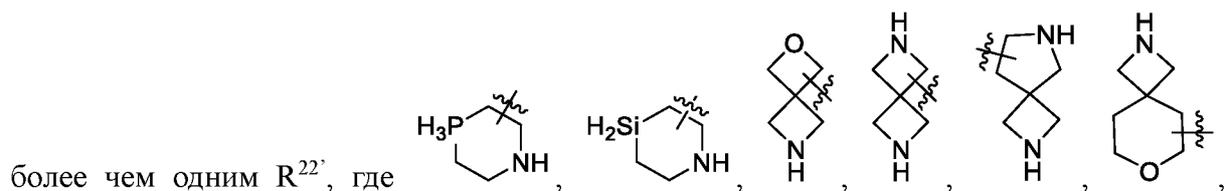
состоят из атомов азота и атомов углерода, 7, 8 или 9-членный конденсированный гетероциклоалкил или 5-6-членный моногетероциклоалкил, атомы кольца которого содержат атом кремния или атом фосфора, возможно замещен одним или более чем одним R^{23} , где 7-8-членный мостиковый гетероциклоалкил замещен одним или более чем одним R^{24} ,

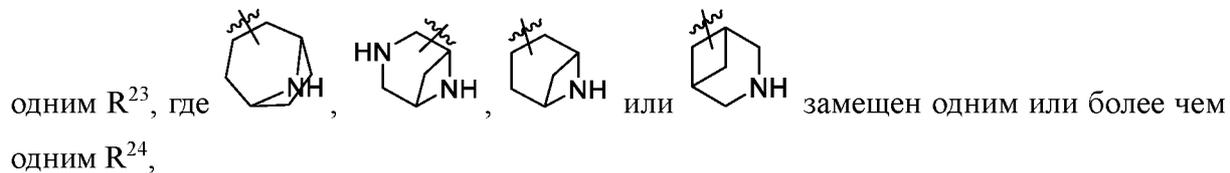
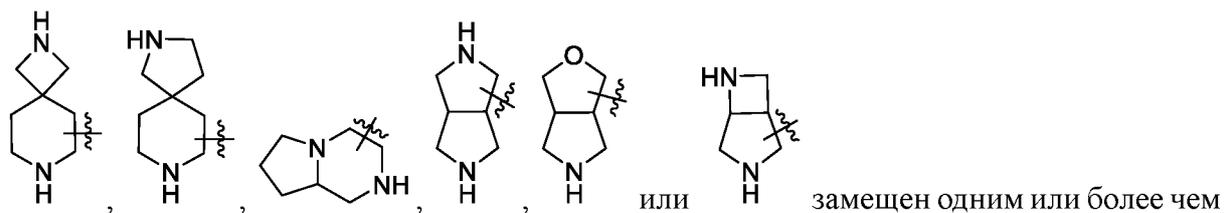
или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами углерода образует морфолинил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{25} , и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

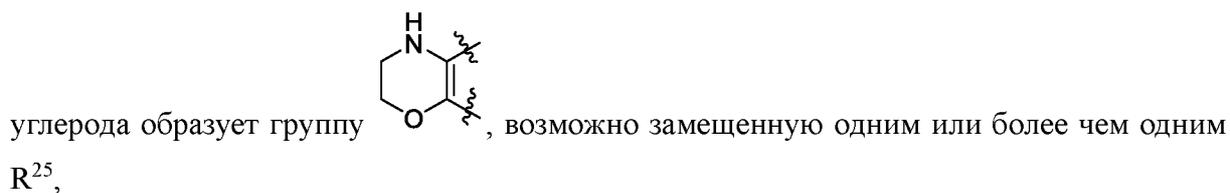


, где амино или аминометил замещен одним или более чем одним R^{21} и возможно замещен одним или более чем одним $R^{21'}$, где пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или



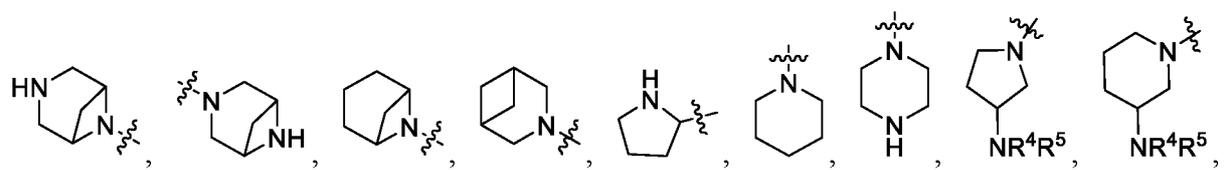
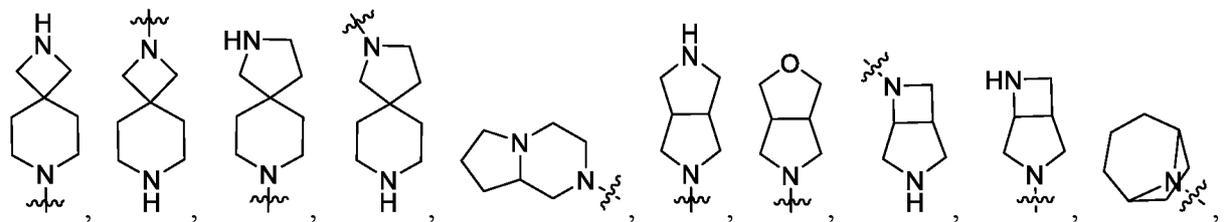
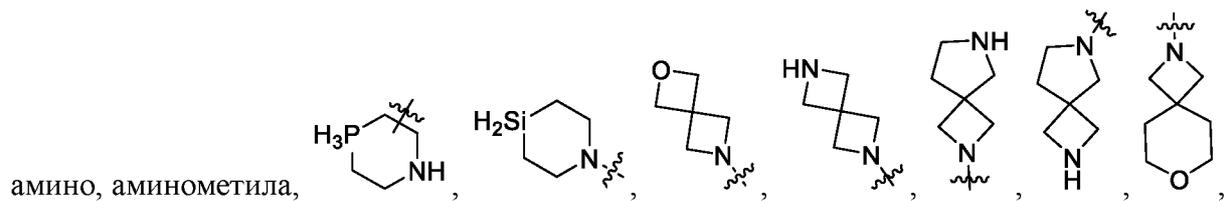


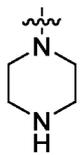
или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами



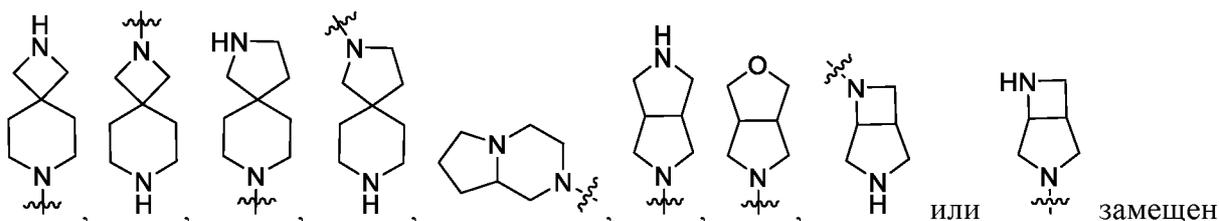
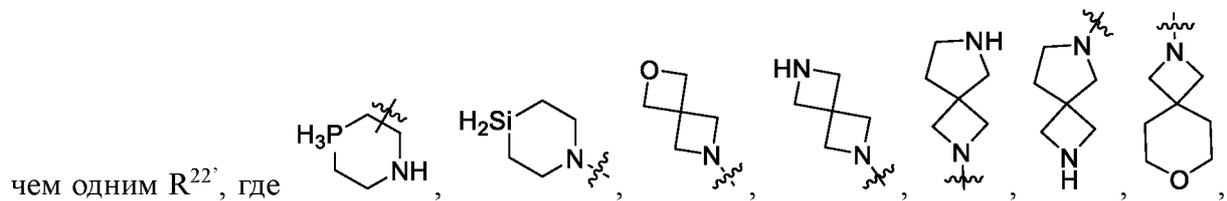
и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом;

или R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,



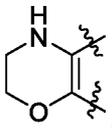


замещен одним или более чем одним R^{22} и возможно замещен одним или более



одним или более чем одним R^{23} , где
замещен одним или более чем одним R^{24} ,

или R^3 соединен с R^2 или $R^{2'}$ и вместе с присоединенными к нему атомами

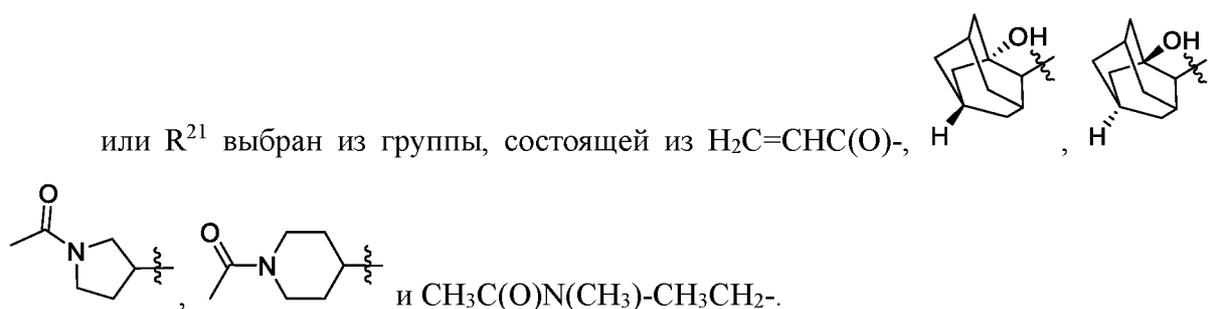
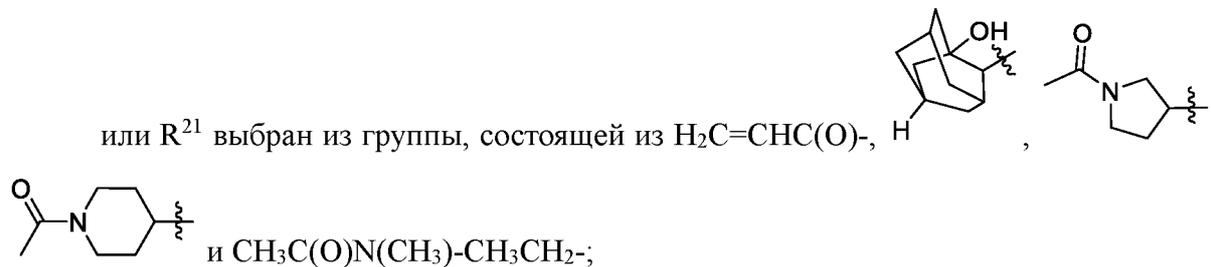
углерода образует группу , возможно замещенную одним или более чем одним R^{25} ,

и R^2 , $R^{2'}$ и R^3 одновременно не являются водородом.

5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_4 алкенил- $C(O)$ -, C_5 - C_{10} циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла или группы C_1 - C_4 алкилациламино- C_1 - C_4 алкил-, где C_5 - C_{10} циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл или C_1 - C_4 алкилациламино- C_1 - C_4 алкил- возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидрокси, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_4 алкилацила;

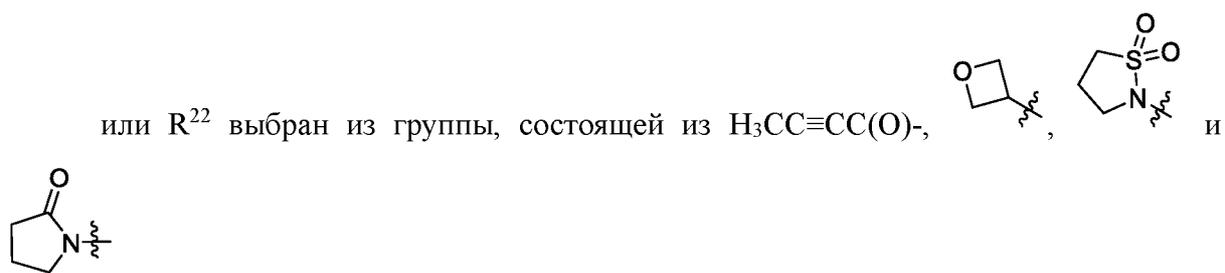
или R^{21} выбран из группы, состоящей из C_2 - C_3 алкенил- $C(O)$ -, мостикового C_{10} -циклоалкила, 5-членного или 6-членного моногетероциклоалкила или группы C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил-, где мостиковый C_{10} -циклоалкил, 5-членный или 6-членный моногетероциклоалкил или C_1 - C_3 алкилациламино- C_1 - C_3 алкил- возможно

замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: гидроксигруппы, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкилацила;



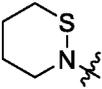
6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где R²² выбран из группы, состоящей из C₂-C₃алкинил-C(O)- и 4-членного или 5-членного гетероцикла, где 4-членный или 5-членный гетероцикл возможно замещен одним или более чем одним ;

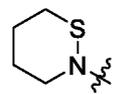
или R²² выбран из группы, состоящей из C₂-C₃алкинил-C(O)- и 4-членного или 5-членного гетероциклоалкила, где 4-членный или 5-членный гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним ;



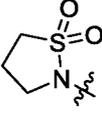
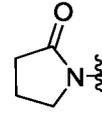
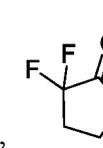
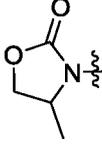
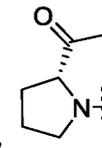
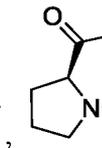
7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где R²² выбран из группы, состоящей из C₂-C₃алкинил-C(O)-, 4-членного или 5-членного гетероцикла и 6-членного гетероцикла, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, где 4-членный или 5-членный гетероцикл или 6-членный гетероцикл, атомы кольца которого состоят из атомов азота и атомов серы, возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: , галогена, C₁-C₃алкила и C₁-C₆алкилацила; R²²

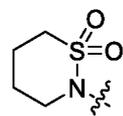
выбран из группы, состоящей из C₂-C₃алкинил-C(O)-, 4-членного или 5-членного

гетероциклоалкила и , где 4-членный или 5-членный гетероциклоалкил или



возможно замещен одной или более чем одной из следующих групп, выбранных из группы, состоящей из: $\text{O}-\frac{\text{S}}{\text{O}}$, галогена, C₁-C₃алкила и C₁-C₆алкилацила; или R²² выбран

из H₃CC≡CC(O)-, , , , , , ,  и



8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где R^{21'} и R^{22'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и C₁-C₄алкила;

или R^{21'} и R^{22'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и метила.

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где R²³ выбран из группы, состоящей из $\text{O}-\frac{\text{S}}{\text{O}}$, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкилсульфонила и C₁-C₄алкилацила;

или R²³ выбран из группы, состоящей из $\text{O}-\frac{\text{S}}{\text{O}}$, CH₃-, CH₃S(O)₂- и CH₃C(O)-.

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где R²⁴ выбран из группы C₁-C₄алкилацил-N(C₁-C₄алкил)-;

или R²⁴ выбран из CH₃C(O)N(CH₃)-.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где R²⁵ выбран из C₁-C₄алкилацила;

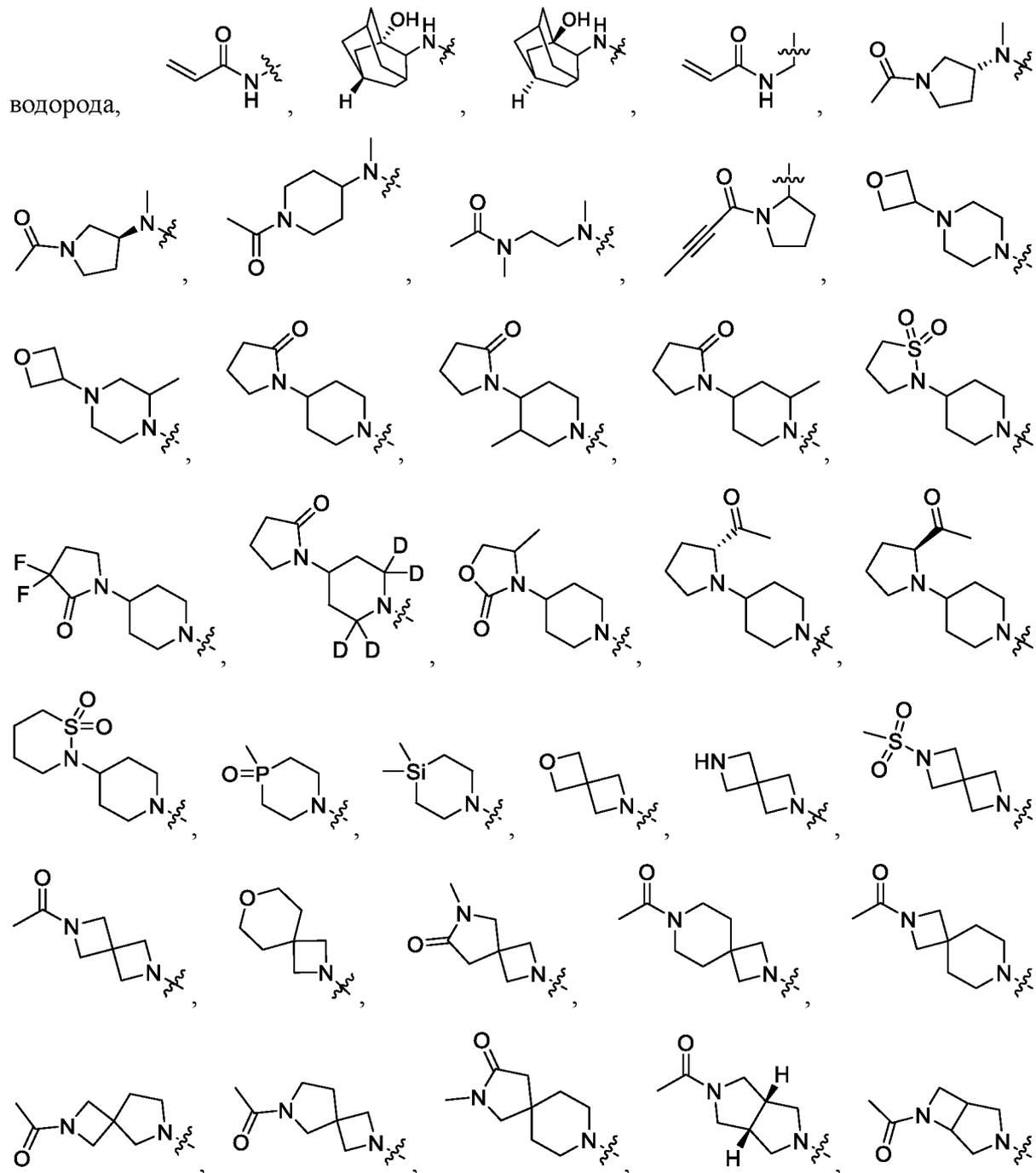
или R²⁵ выбран из CH₃C(O)-.

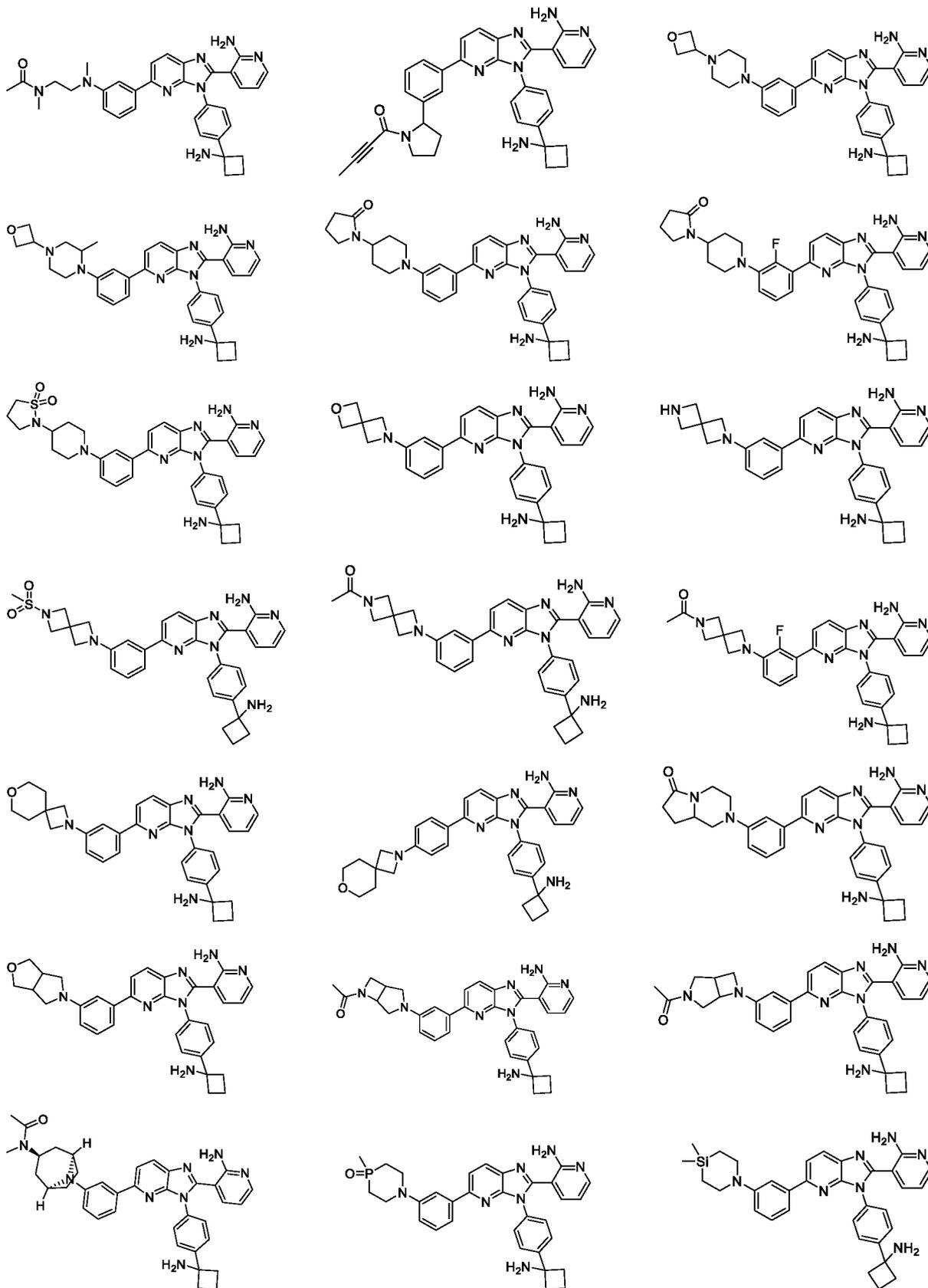
12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкилацила и C₁-C₄алкилсульфонила, и R⁵ выбран из C₁-C₄алкила;

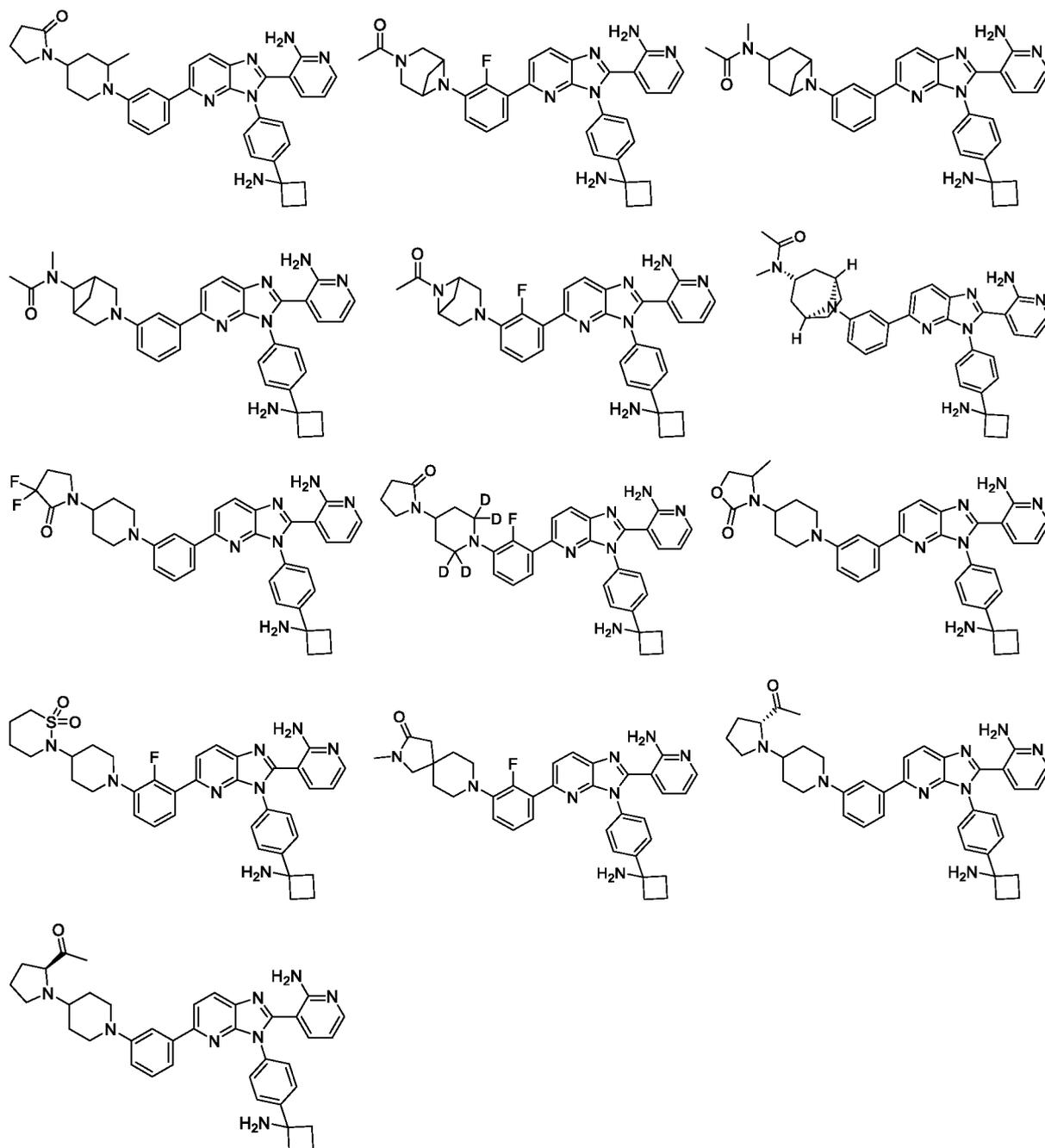
или R⁴ выбран из группы, состоящей из CH₃C(O)- и CH₃S(O)₂-, и R⁵ выбран из метила.

13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где $R^{5'}$ выбран из группы, состоящей из $-CD_3$ и $-CH_3$, и когда $R^{5'}$ представляет собой $-CH_3$, R^1 или R^1 представляет собой фтор.

14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где R^2 , $R^{2'}$ и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из







16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-15.

17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 и фармацевтической композиции по п. 16 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного киназой Akt.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 и фармацевтической композиции по п. 16 для лечения заболевания, опосредованного киназой Akt.

19. Применение по п. 17 или применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 и фармацевтической композиции по п. 16 для лечения заболевания, опосредованного киназой Akt, по п. 18, где заболевание, опосредованное киназой Akt, выбрано из рака, или заболевание, опосредованное киназой Akt, выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы и рака эндометрия.