

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392079 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.23

(22) Дата подачи заявки
2022.02.09

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИНОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 202110182357.6; 202110251656.0;
202110379326.X; 202110485837.X;
202110825879.3; 202110975205.1;
202111136266.5; 202111283561.3;
202210072243.0; 202210113080.6

(32) 2021.02.09; 2021.03.08; 2021.04.08;
2021.04.30; 2021.07.21; 2021.08.24;
2021.09.27; 2021.11.01; 2022.01.21;
2022.01.29

(33) CN

(86) PCT/CN2022/075732

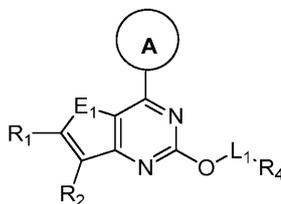
(87) WO 2022/171147 2022.08.18

(71) Заявитель:
МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Ян, У Вэньтао, Гэн Кацзюнь,
Сюй Яньян, Ли Чжисян, Чэнь Шухуэй
(CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Описаны пиримидиноароматические соединения. В частности, описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль.



202392079

A1

A1

202392079

ПИРИМИДИНОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается класса пиримидиноароматических соединений, в частности соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предшествующий уровень техники

Онкогенные мутации RAS являются наиболее распространенными активирующими мутациями при раковых заболеваниях человека, и мутации RAS присутствуют примерно в 30% всех опухолей человека. Семейство генов RAS включает три подтипа (KRAS, HRAS и NRAS), и 85% раковых заболеваний, связанных с RAS, вызваны мутациями в подтипе KRAS.

KRAS представляет собой вирусный онкоген саркомы крыс Кирстен и является важным представителем RAS белков. KRAS играет роль молекулярного переключателя, когда он включен, то активирует различные факторы деления и роста, такие как c-RAF, PI3K и т.д. В нормальном состоянии KRAS связывается с ГТФ и удаляет одну фосфатную группу на конце ГТФ, превращая ГТФ в ГДФ. После превращения ГТФ в ГДФ, KRAS закрывается. В нормальном состоянии KRAS может управлять ростом клеток; после мутации гена KRAS, белок KRAS продолжает оставаться активированным и может независимо передавать сигналы к росту и пролиферации далее по сигнальному пути, независимо от сигналов рецептора фактора роста, что вызывает неконтролируемый рост клеток и развитие опухоли.

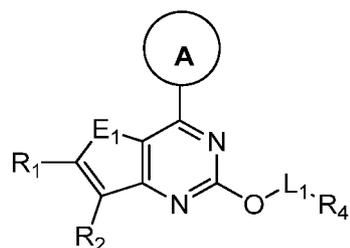
KRAS мутации широко встречаются в солидных опухолях, таких как аденокарцинома легких, карцинома эпителия протоков поджелудочной железы и колоректальный рак, и т.д. В опухолях с мутацией KRAS, 80% онкогенных мутаций происходит по кодону 12, и наиболее распространенные мутации включают: p.G12D (41%), p.G12V (28%) и p.G12C (14%). В то же время наличие или отсутствие мутаций гена KRAS является также важным индикатором прогноза развития опухоли.

В настоящее время низкомолекулярные соединения, мишенью которых напрямую являются мутации KRAS, сфокусированы главным образом в области KRAS^{G12C}, включая AMG510 от Amgen и MRTX849 от Mirati Therapeutics. Результаты клинических испытаний

показали, что эти два соединения демонстрируют хорошее терапевтическое действие у раковых пациентов с мутацией KRAS^{G12C}. Однако до настоящего времени до стадии клинических испытаний не доходили низкомолекулярные соединения, таргетирующие KRAS^{G12D}, и в клинической практике есть огромная неудовлетворенная потребность в ингибиторах мутаций KRAS^{G12D}.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль

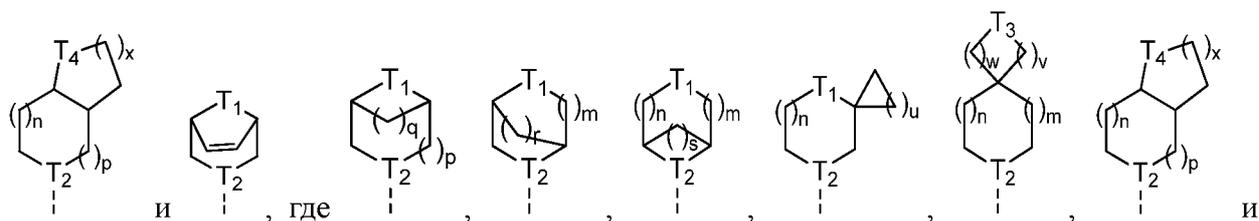
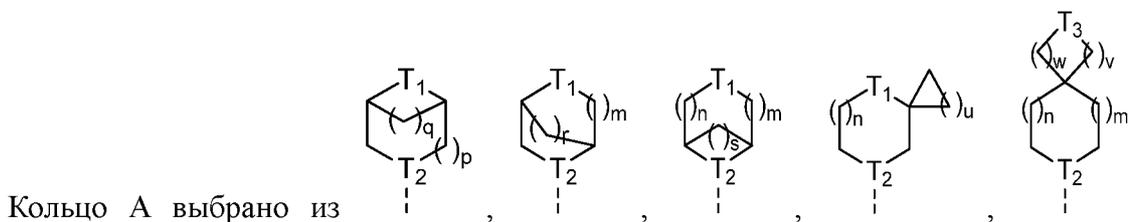


(II)

где

E₁ выбран из S и -CR₃ = CH-;

L₁ выбран из -CH₂- и простой связи;



необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a;

T₁ выбран из CH₂, NH и O;

T₂ выбран из CH и N;

T₃ и T₄ каждый независимо выбраны из CH₂ и NH;

m, n, p и x каждый независимо выбраны из 0, 1 и 2;

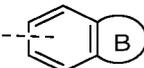
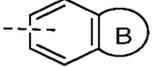
r, v и w каждый независимо выбраны из 1 и 2;

q, s и u каждый независимо выбраны из 1, 2 и 3;

R₁ выбран из C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, где C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b;

R₂ выбран из H, F, Cl, CN, NH₂, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ алкокси, где C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R₃ выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и циклопропила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R₄ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила и , где 4-8-членный гетероциклоалкил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

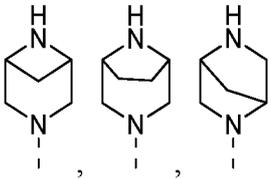
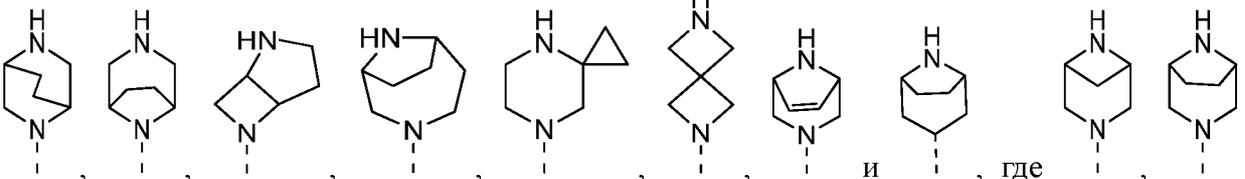
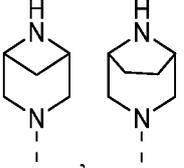
структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

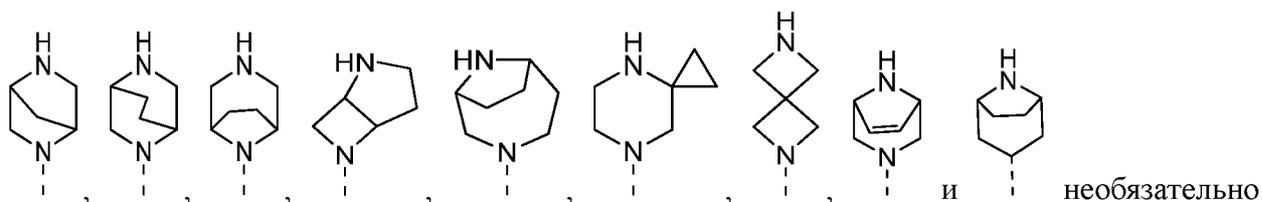
каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br, I и CH₃;

каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

каждый R_c независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и -C₁₋₃ алкил-O-CO-C₁₋₃ алкиламино.

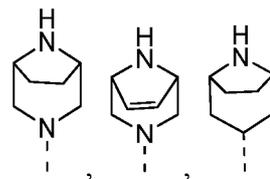
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из , , где ,

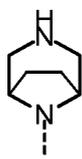


замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из



, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$, где CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_b независимо выбран из F, Cl, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 и $-C\equiv CH$, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из фенила, пиридила, нафтила, хинолила, бензотиазолила и бензотиенила, где фенил, пиридил, нафтил, хинолил, бензотиазолил и бензотиенил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

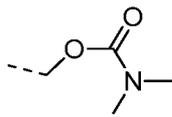
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из

Cl, CH₃ и OCH₃, где CH₃ и OCH₃ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

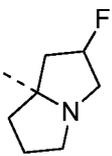
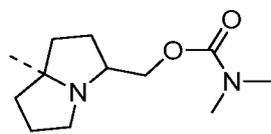
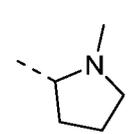
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₂ выбран из H, F, Cl, OCH₃ и OCHF₂, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₃ выбран из H, F, Cl, CH₃, OCH₃, -CH = CH₂ и циклопропила, где CH₃, OCH₃, -CH = CH₂ и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

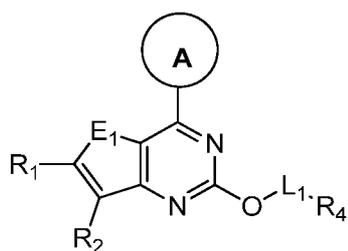
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₃ выбран из H, F, Cl, OCHF₂, -CH = CH₂ и циклопропила, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_e независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₄ выбран из тетрагидропирролила и гексагидро-1Н-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1Н-пирролизинил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₄ выбран из ,  и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В настоящем изобретении описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль

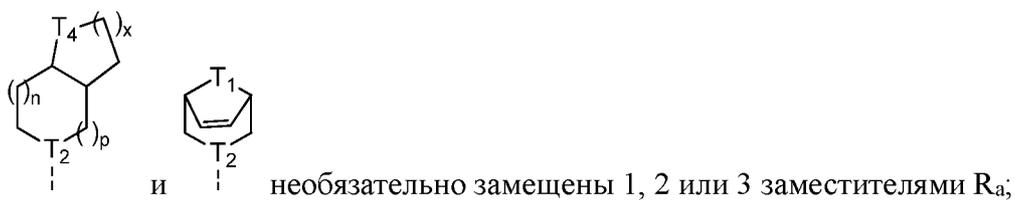
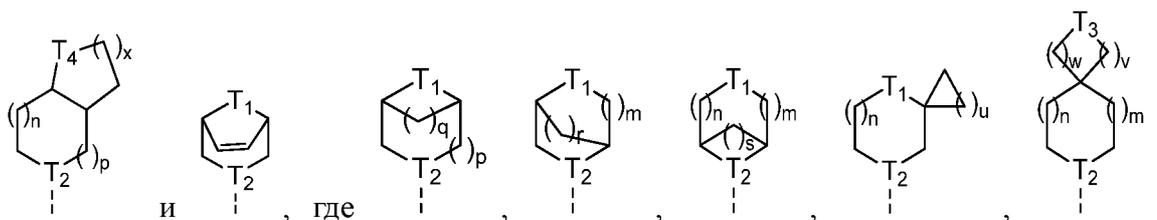
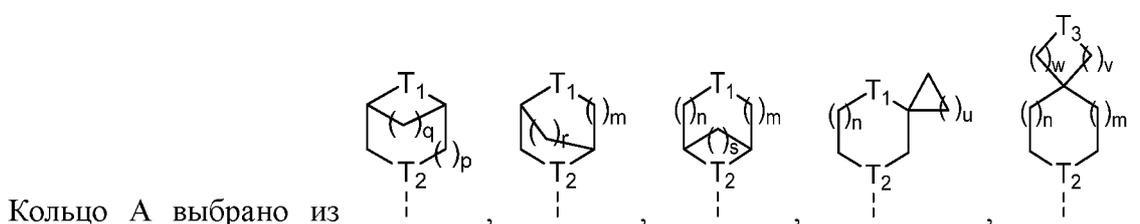


(II)

где

E_1 выбран из S и $-CR_3 = CH-$;

L_1 выбран из $-CH_2-$ и простой связи;



T_1 выбран из CH_2 , NH и O ;

T_2 выбран из CH и N ;

T_3 и T_4 каждый независимо выбраны из CH_2 и NH ;

m , n , p и x каждый независимо выбраны из 0, 1 и 2;

r , v и w каждый независимо выбраны из 1 и 2;

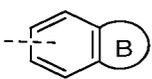
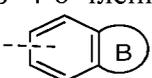
q , s и u каждый независимо выбраны из 1, 2 и 3;

R_1 выбран из C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b ;

R_2 выбран из H , F , Cl , CN , NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R_3 выбран из H , F , Cl , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенила и циклопропила, где C_{1-3}

алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R₄ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила и , где 4-8-членный гетероциклоалкил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

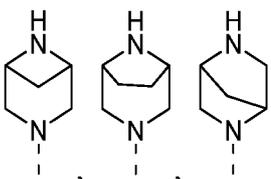
структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

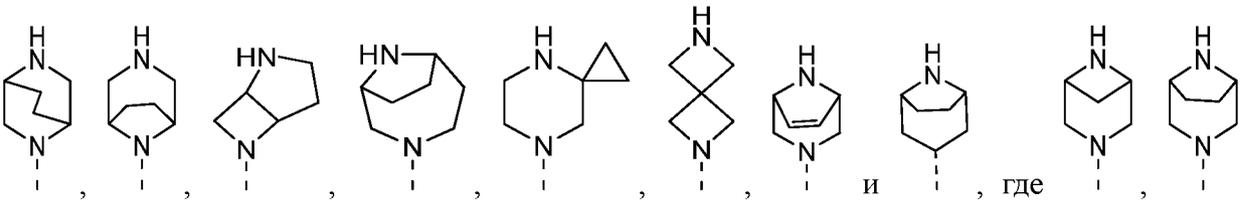
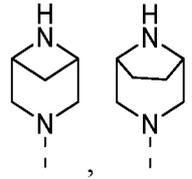
каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br, I и CH₃;

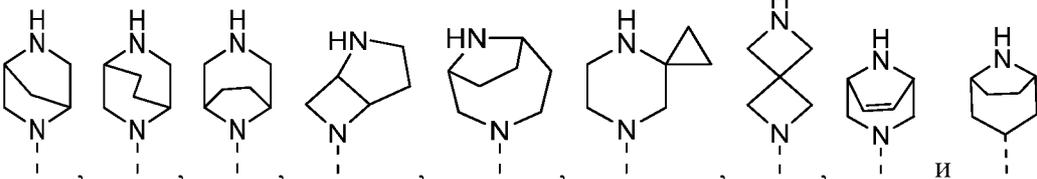
каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

каждый R_c независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и -C₁₋₃ алкил-O-CO-C₁₋₃ алкиламино.

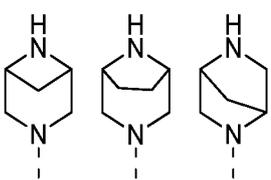
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

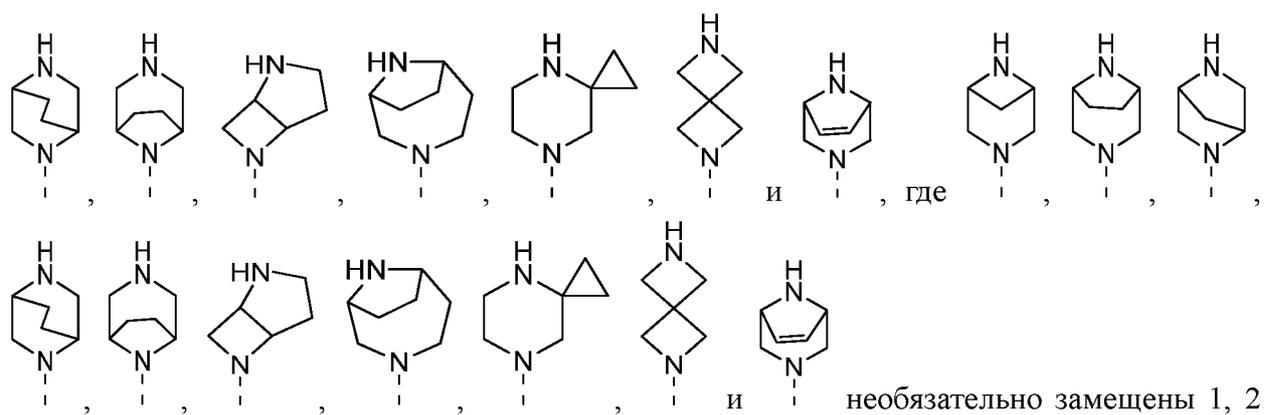
или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из ,

, где ,

 и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

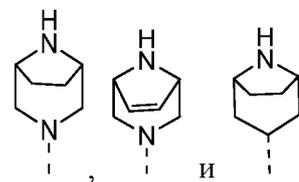
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из ,



необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

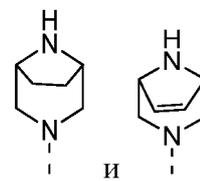
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из

и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из

и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

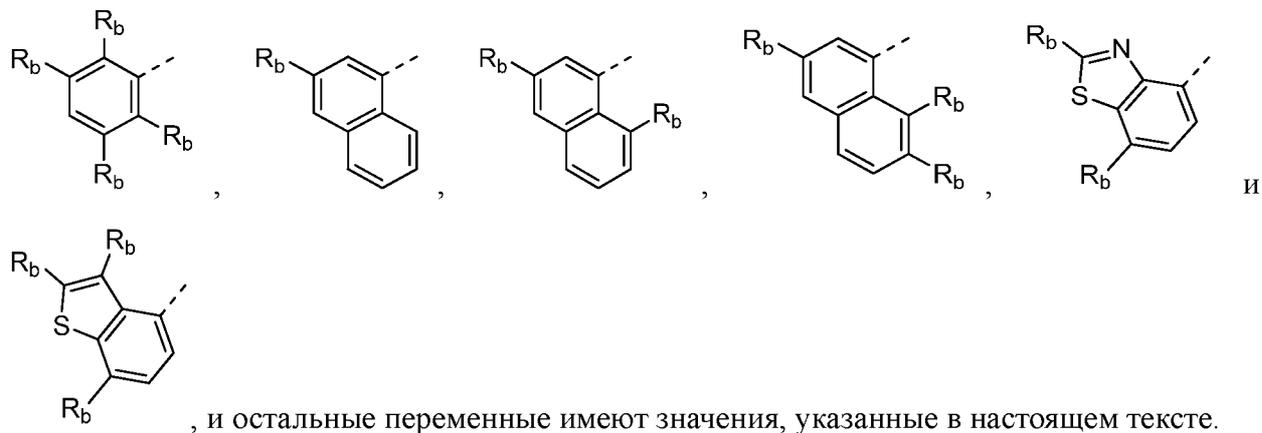
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$, где CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_b независимо выбран из F, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 и $-C\equiv CH$, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

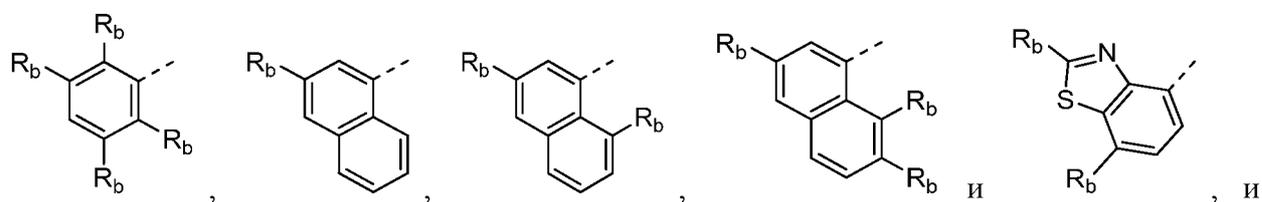
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из фенила, нафтила, бензотиазолила и бензотиенила, где фенил, нафтил, бензотиазолил и бензотиенил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b , и остальные

переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁ выбран из

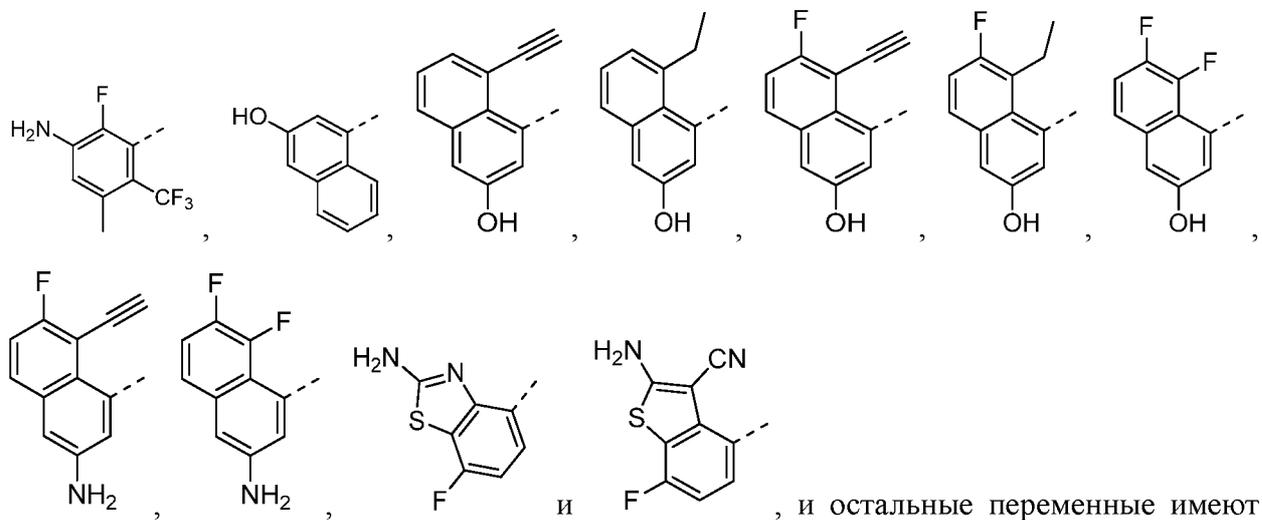


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁ выбран из



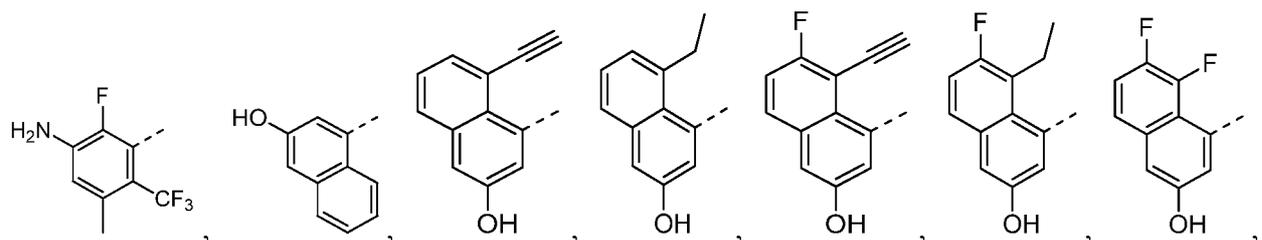
остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

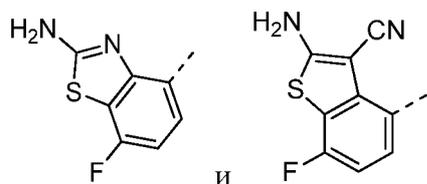
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁ выбран из



значения, указанные в настоящем тексте.

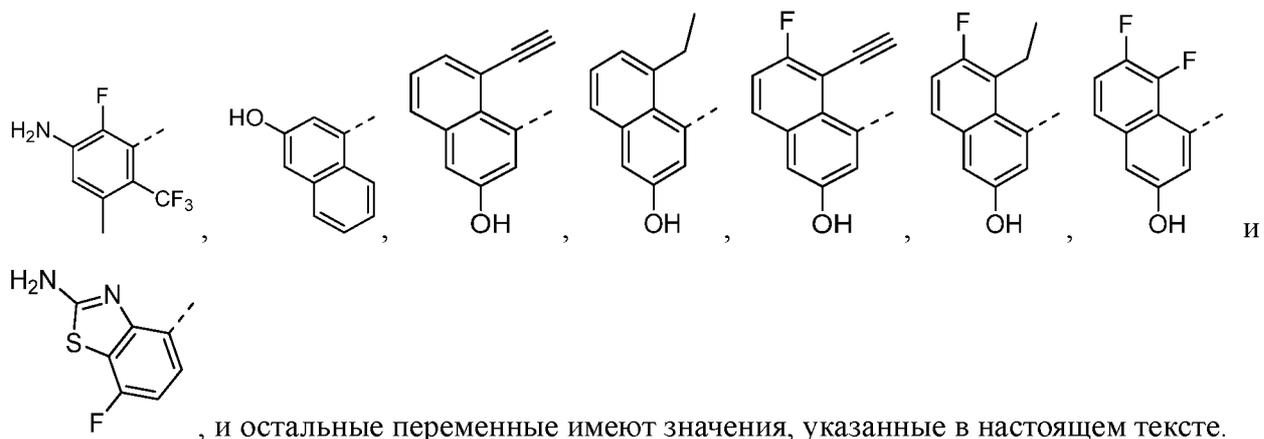
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁ выбран из





и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁ выбран из



, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₂ выбран из H, F, Cl, CH₃ и OCH₃, где CH₃ и OCH₃ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₂ выбран из H, F, Cl, OCH₃ и OSCHF₂, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₃ выбран из H, F, Cl, CH₃, OCH₃, -CH = CH₂ и циклопропила, где CH₃, OCH₃, -CH = CH₂ и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

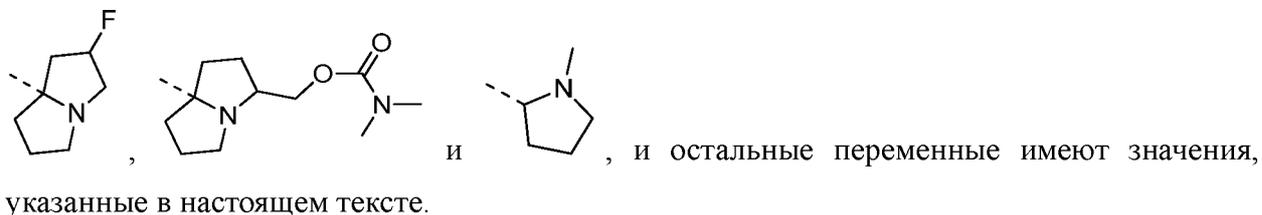
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₃ выбран из H, Cl, OSCHF₂, -CH = CH₂ и циклопропила, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_c независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

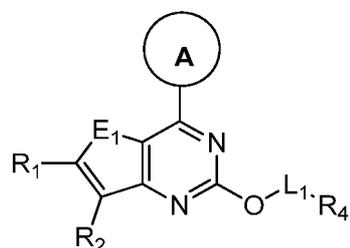
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₄ выбран из

тетрагидропирролила и гексагидро-1Н-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1Н-пирролизинил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_4 выбран из



В настоящем изобретении описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль

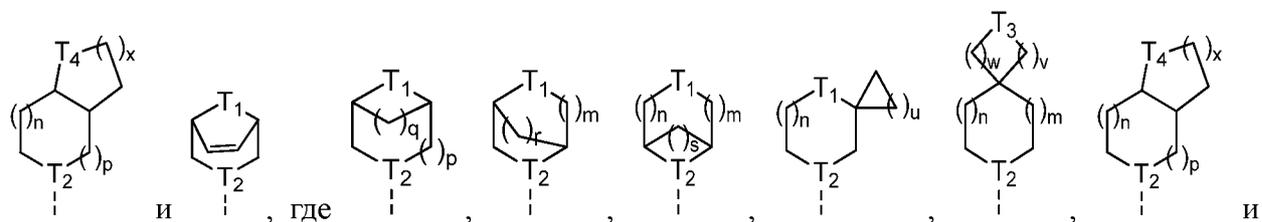
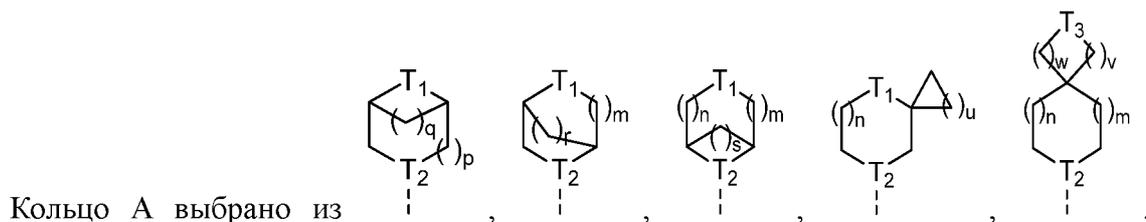


(II)

где

E_1 выбран из S и $-CR_3 = CH-$;

L_1 выбран из $-CH_2-$ и простой связи;



необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a ;

T_1 выбран из CH_2 , NH и O;

T_2 выбран из CH и N;

T₃ и T₄ каждый независимо выбраны из CH₂ и NH;

m, n, p и x каждый независимо выбраны из 0, 1 и 2;

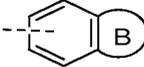
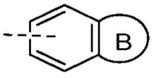
r, v и w каждый независимо выбраны из 1 и 2;

q, s и u каждый независимо выбраны из 1, 2 и 3;

R₁ выбран из C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, где C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b;

R₂ выбран из H, F, Cl, CN, NH₂, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ алкокси, где C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси необязательно замещены 1 2 или 3 заместителями R_c;

R₃ выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и циклопропила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₄ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила и , где 4-8-членный гетероциклоалкил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e;

структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br, I и CH₃;

каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

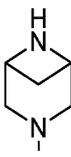
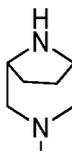
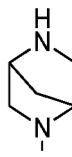
каждый R_c независимо выбран из F, Cl, Br и I;

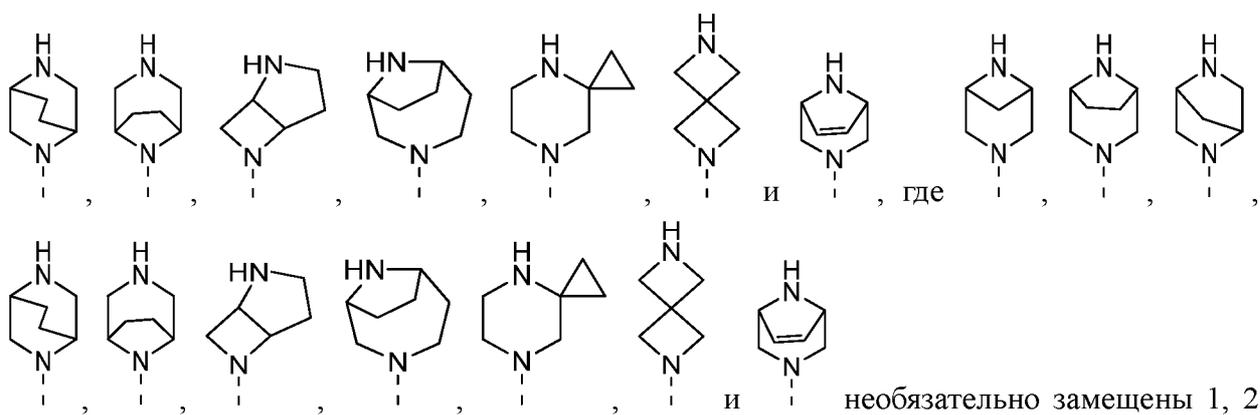
каждый R_d независимо выбран из F, Cl, Br и I;

каждый R_e независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и -C₁₋₃ алкил-O-CO-C₁₋₃ алкиламино;

каждый R независимо выбран из F, Cl, Br и I.

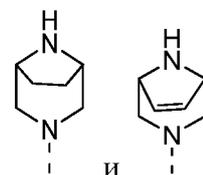
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A выбрано из , , ,



необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

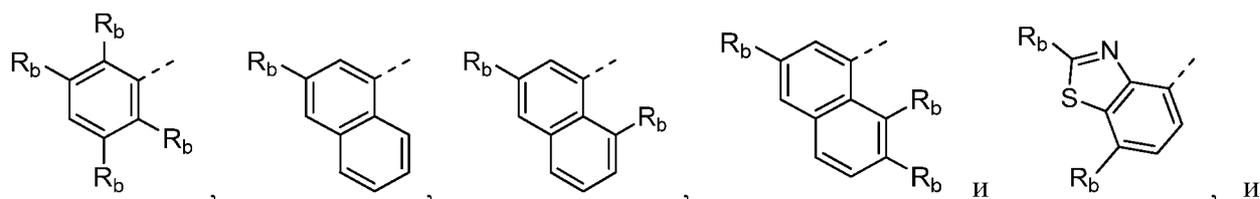


или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из C1CN2CCN1C2 и C1CN2CCN1C2, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$, где CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$ обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

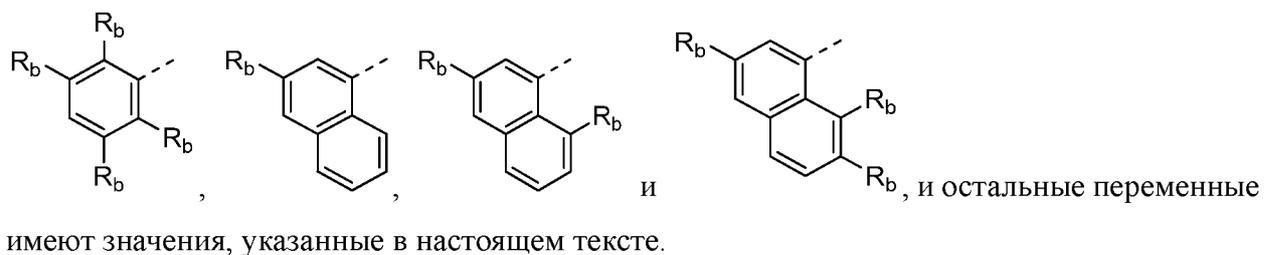
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_b независимо выбран из F, OH, NH_2 , CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 и $-C\equiv CH$, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из

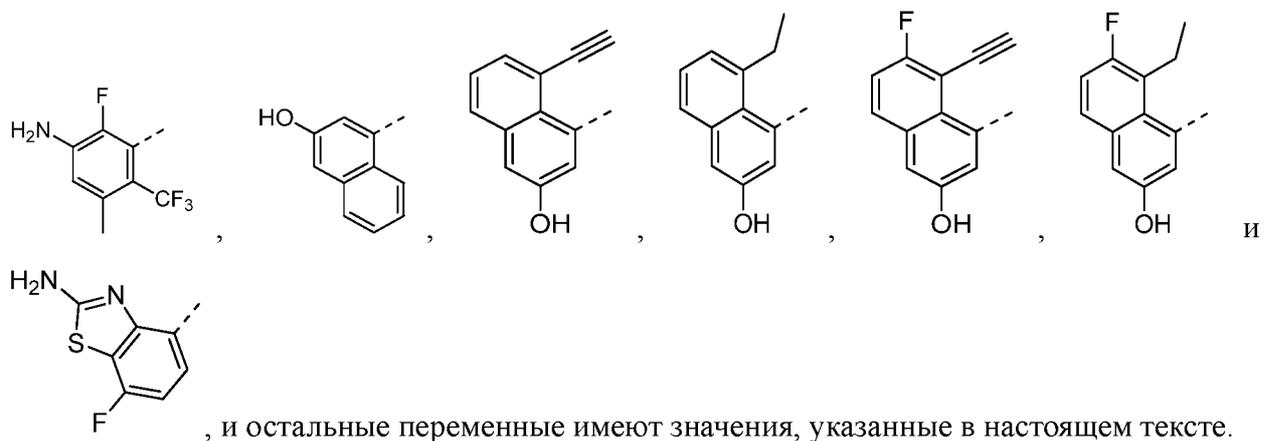


остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из



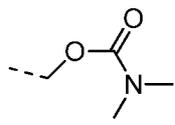
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_2 выбран из H, F, CH_3 и OCH_3 , где CH_3 и OCH_3 необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_2 выбран из H, F, OCH_3 и OCHF_2 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_3 выбран из H, F, Cl, CH_3 , OCH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ и циклопропила, где CH_3 , OCH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_d , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

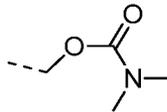
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_3 выбран из H, Cl, OCHF_2 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ и циклопропила, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_e независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃ и



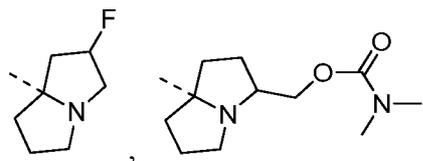
, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

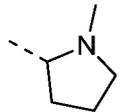
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R_e

независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

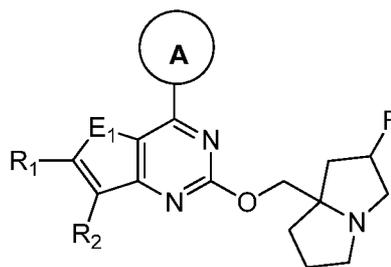
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_4 выбран из тетрагидропирролила и гексагидро-1H-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1H-пирролизинил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_4 выбран из



и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

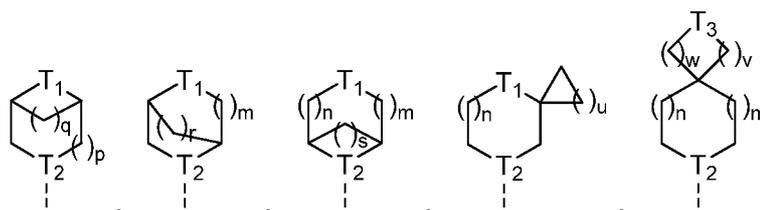
В настоящем изобретении описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

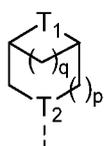
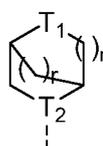
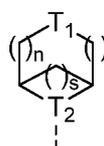
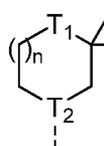
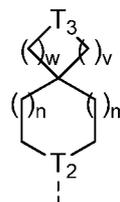


(I)

где

E_1 выбран из S и $-CR_3 = CH-$;



кольцо A выбрано из , , , ,  и

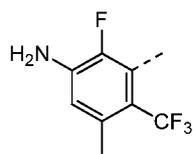
заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение

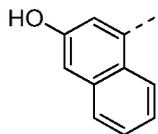


или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 выбран из



и



, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

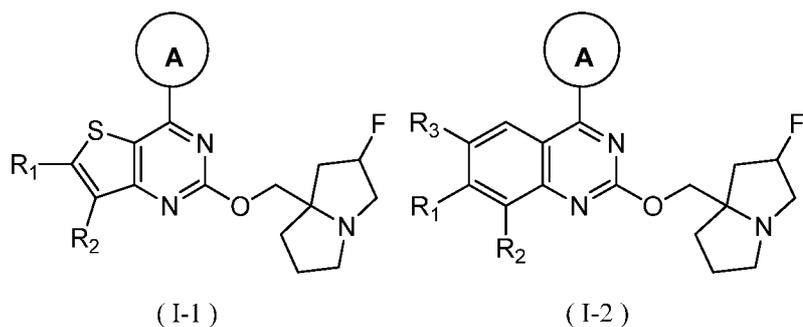
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_2 выбран из H, F, CH_3 и OCH_3 , где CH_3 и OCH_3 необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_2 выбран из H, F, OCH_3 и $OCHF_2$, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_3 выбран из H, F, Cl, CH_3 , OCH_3 , $-CH = CH_2$ и циклопропила, где CH_3 , OCH_3 , $-CH = CH_2$ и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_d , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_3 выбран из H, Cl, $OCHF_2$, $-CH = CH_2$ и циклопропила, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

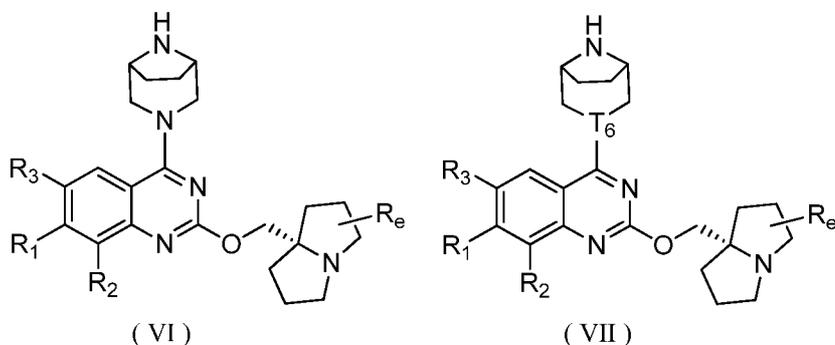
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



где

кольцо A, R₁, R₂ и R₃ имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

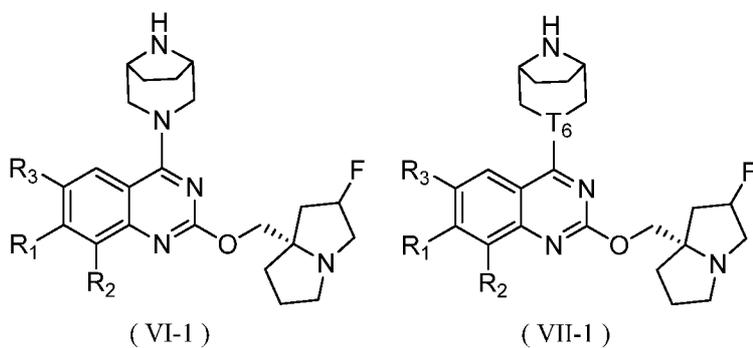


где

T₆ выбран из CH и N;

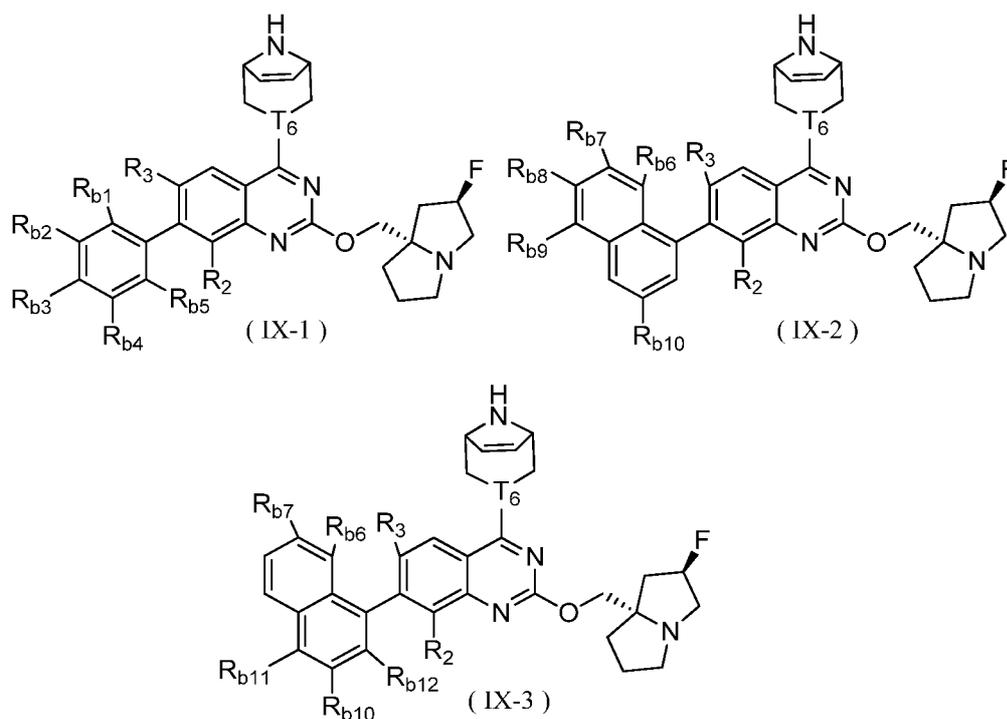
R₁, R₂, R₃ и R_e имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



где T₆, R₁, R₂ и R₃ имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



где

T₆ выбран из CH и N;

R₂ и R₃ имеют значения, указанные в настоящем тексте.

каждый R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6}, R_{b7}, R_{b8}, R_{b9}, R_{b10} и R_{b11} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

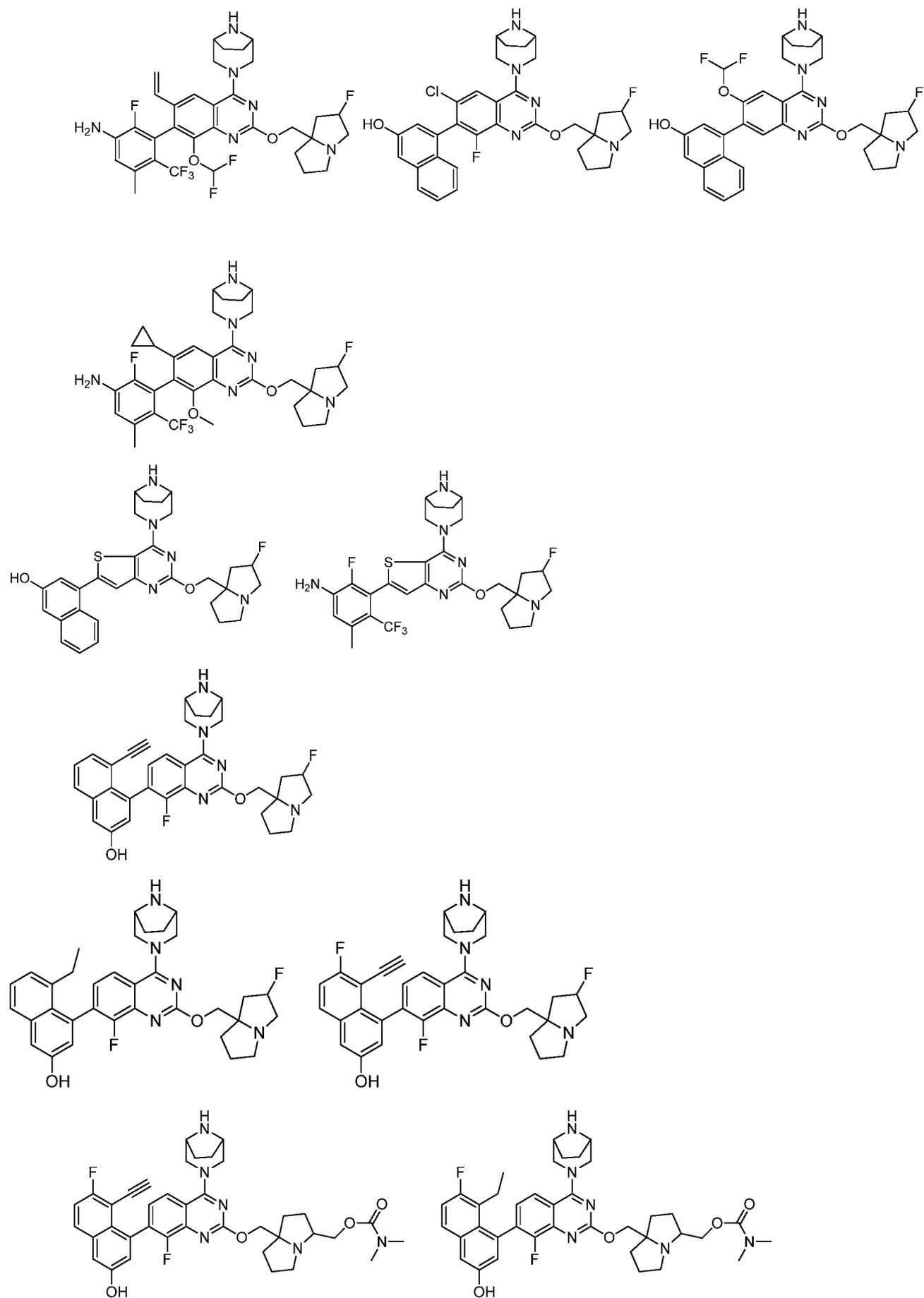
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6}, R_{b7}, R_{b8}, R_{b9}, R_{b10} и R_{b11} каждый независимо выбраны из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH, где CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

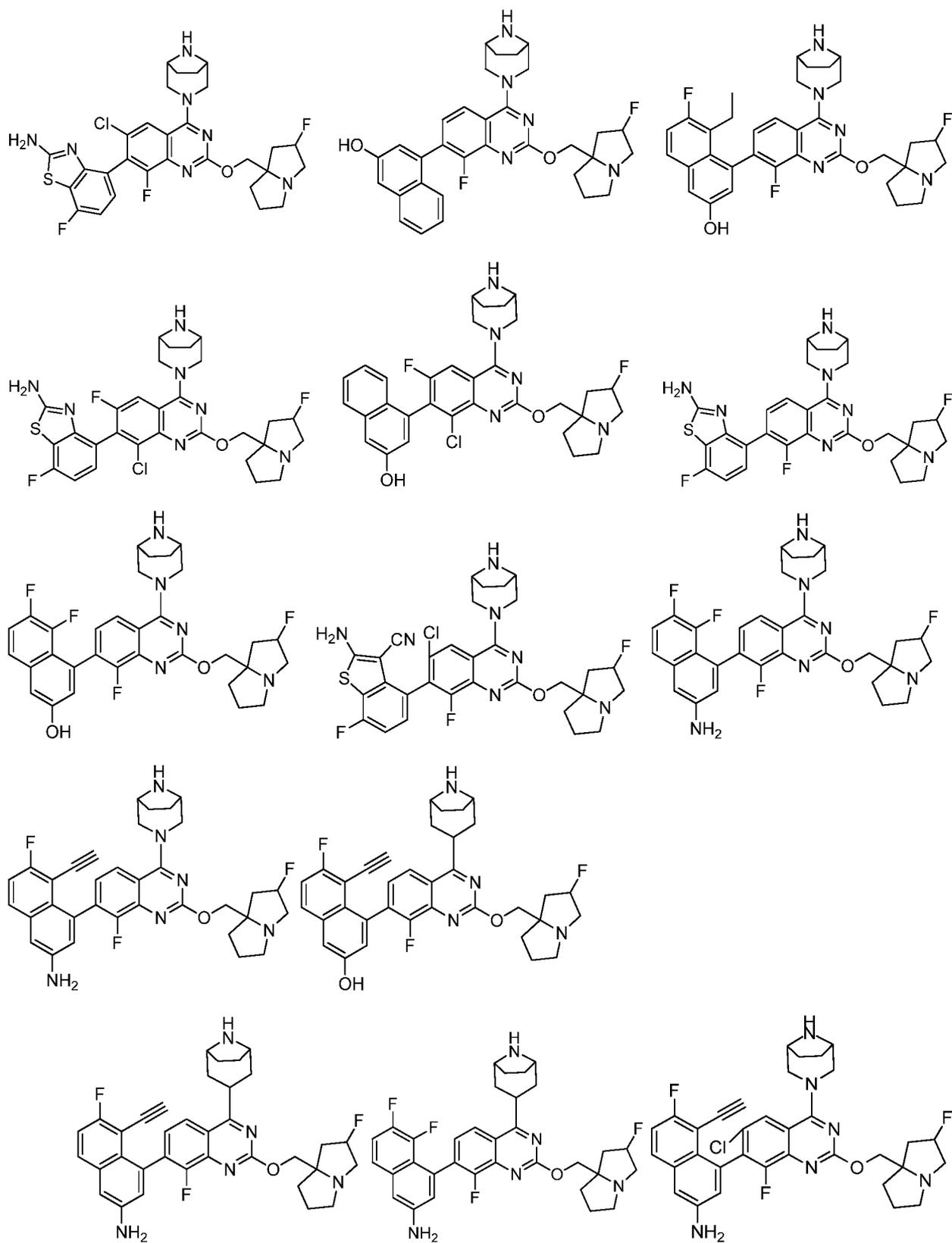
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6}, R_{b7}, R_{b8}, R_{b9}, R_{b10} и R_{b11} каждый независимо выбраны из F, Cl, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ и -C≡CH, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

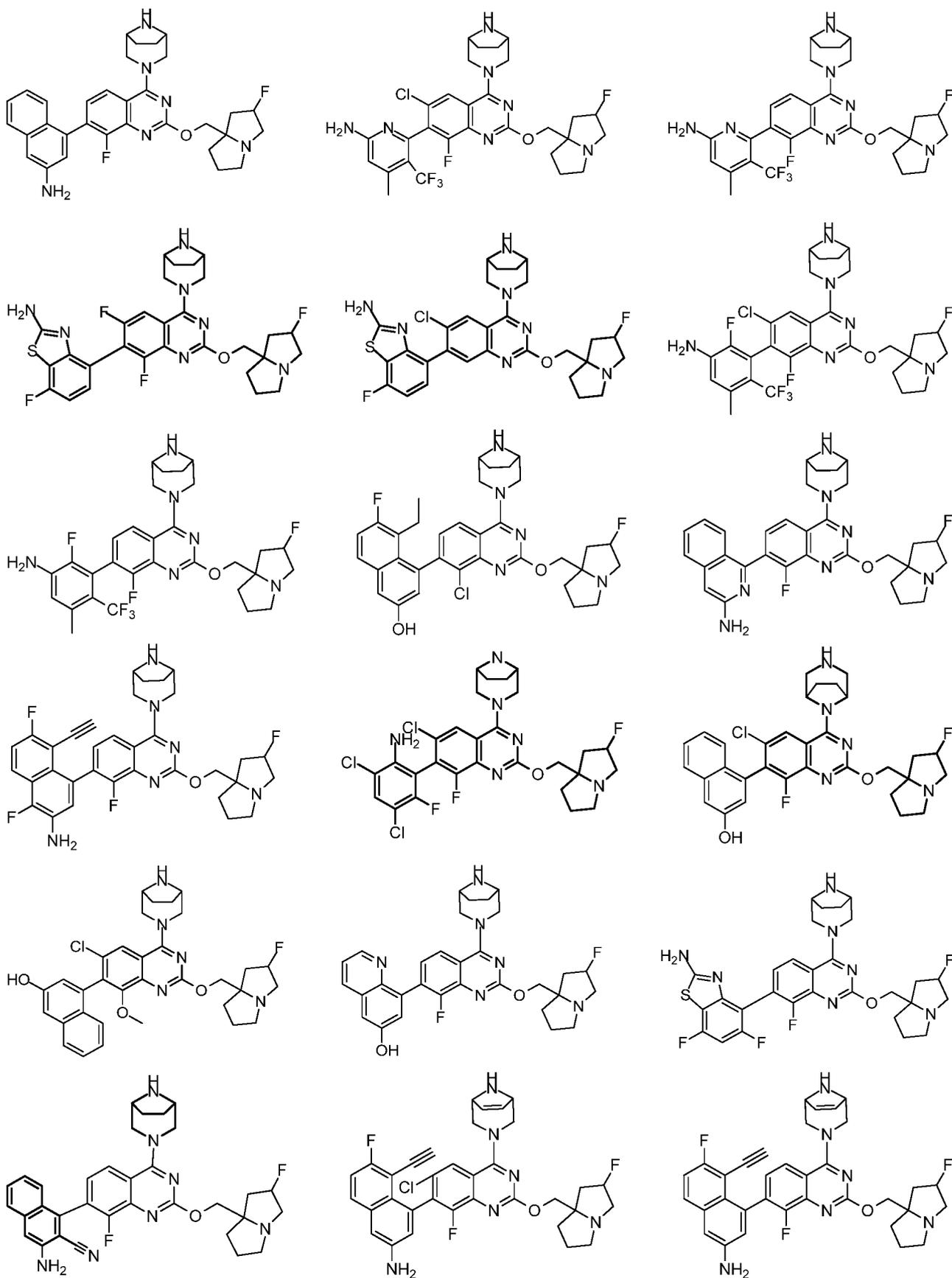
Настоящее изобретение включает также некоторые варианты осуществления, полученные любой комбинацией перечисленных выше переменных.

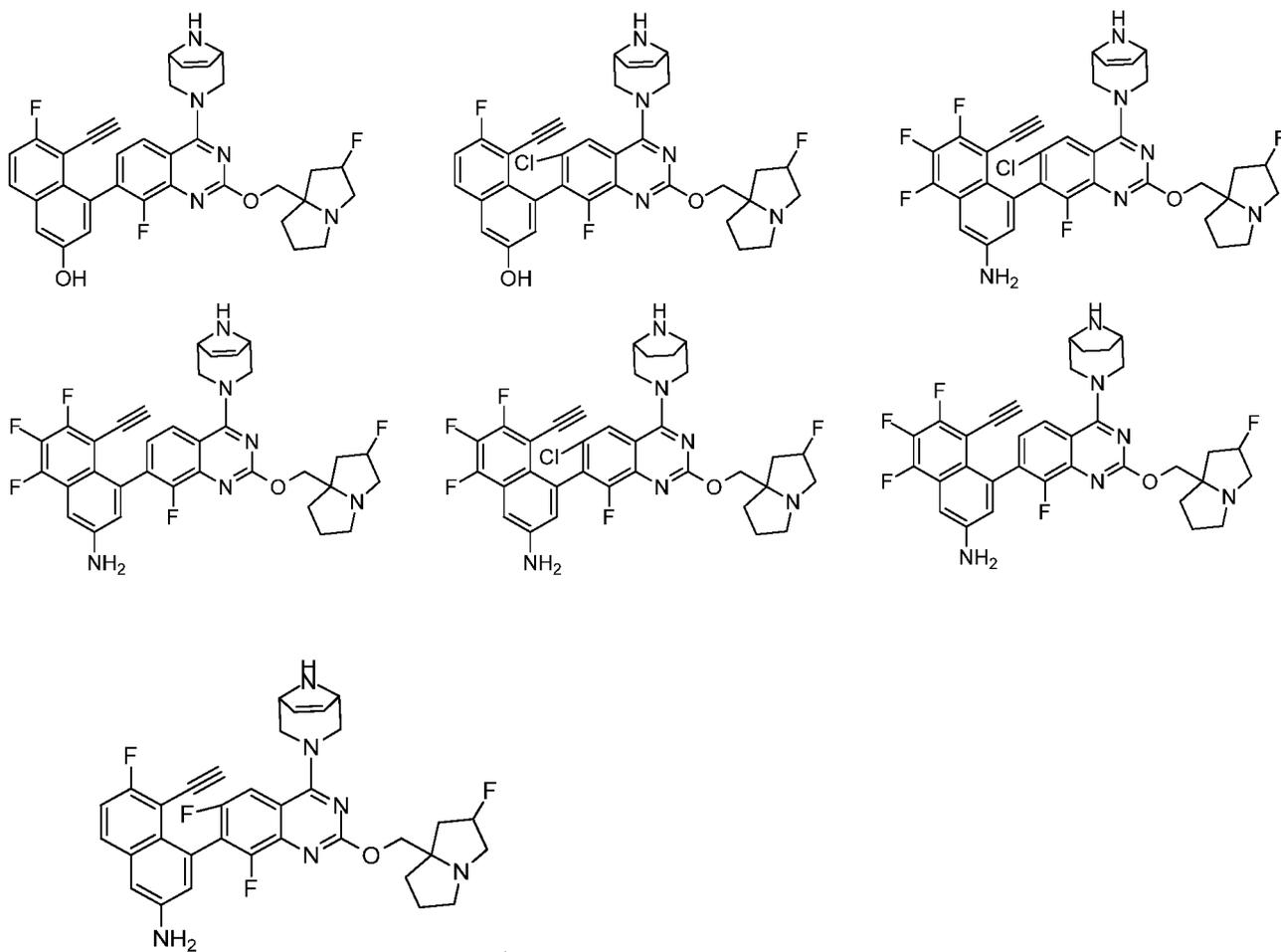
В настоящем изобретении также описано соединение или его фармацевтически

приемлемая соль, где соединение выбрано из

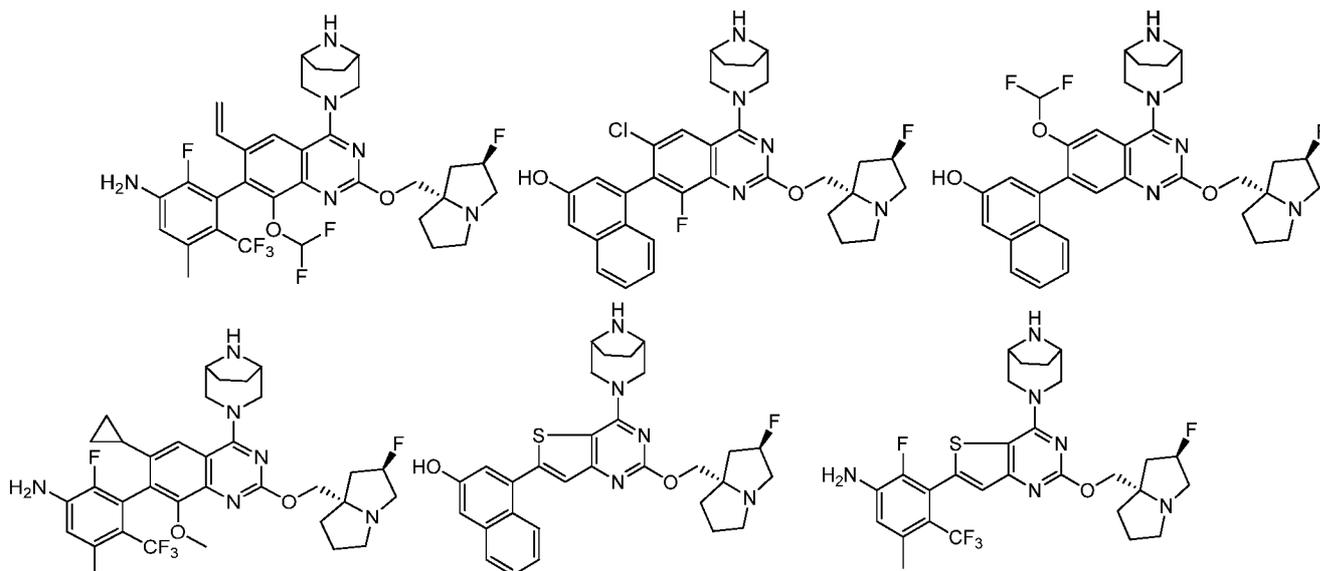


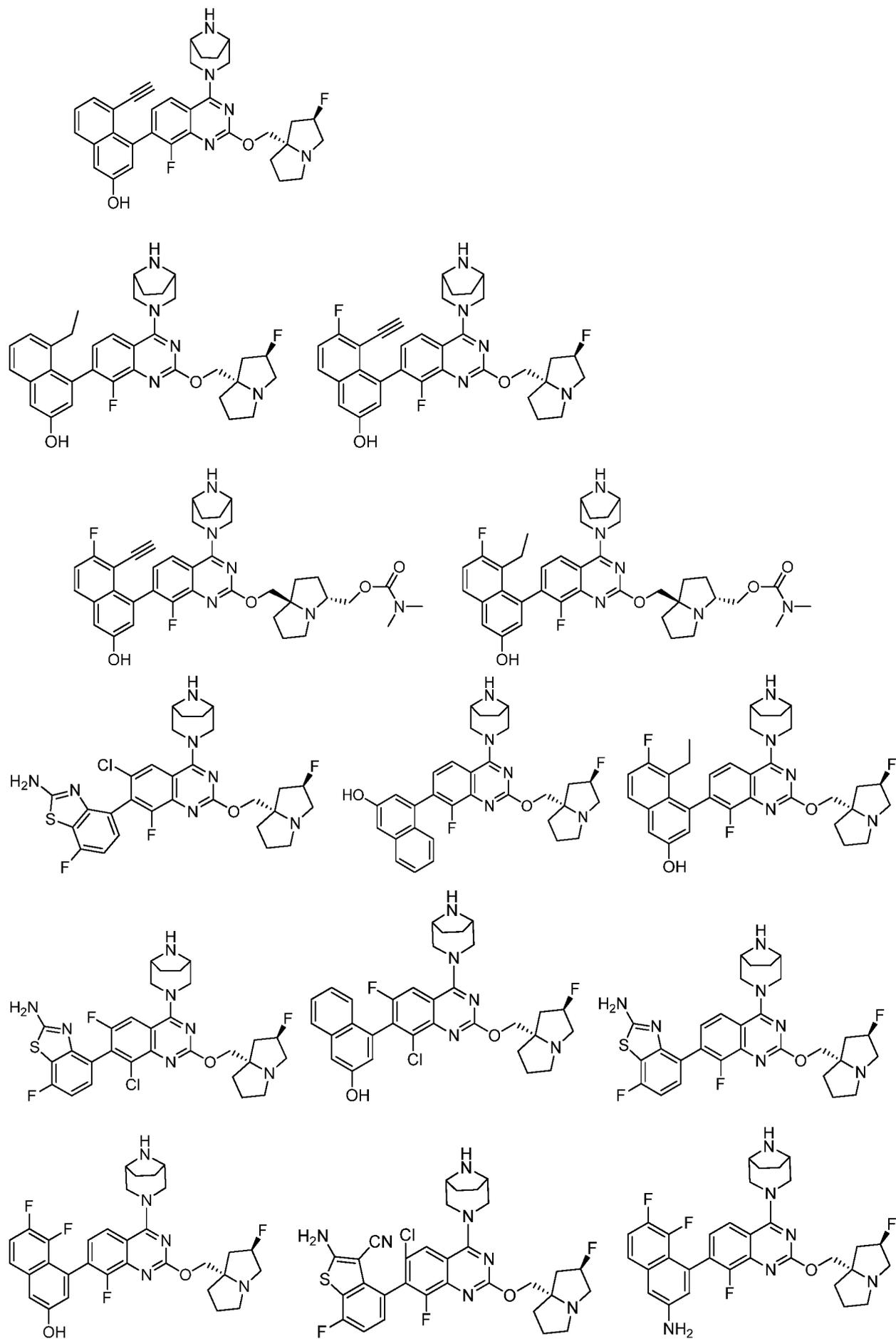


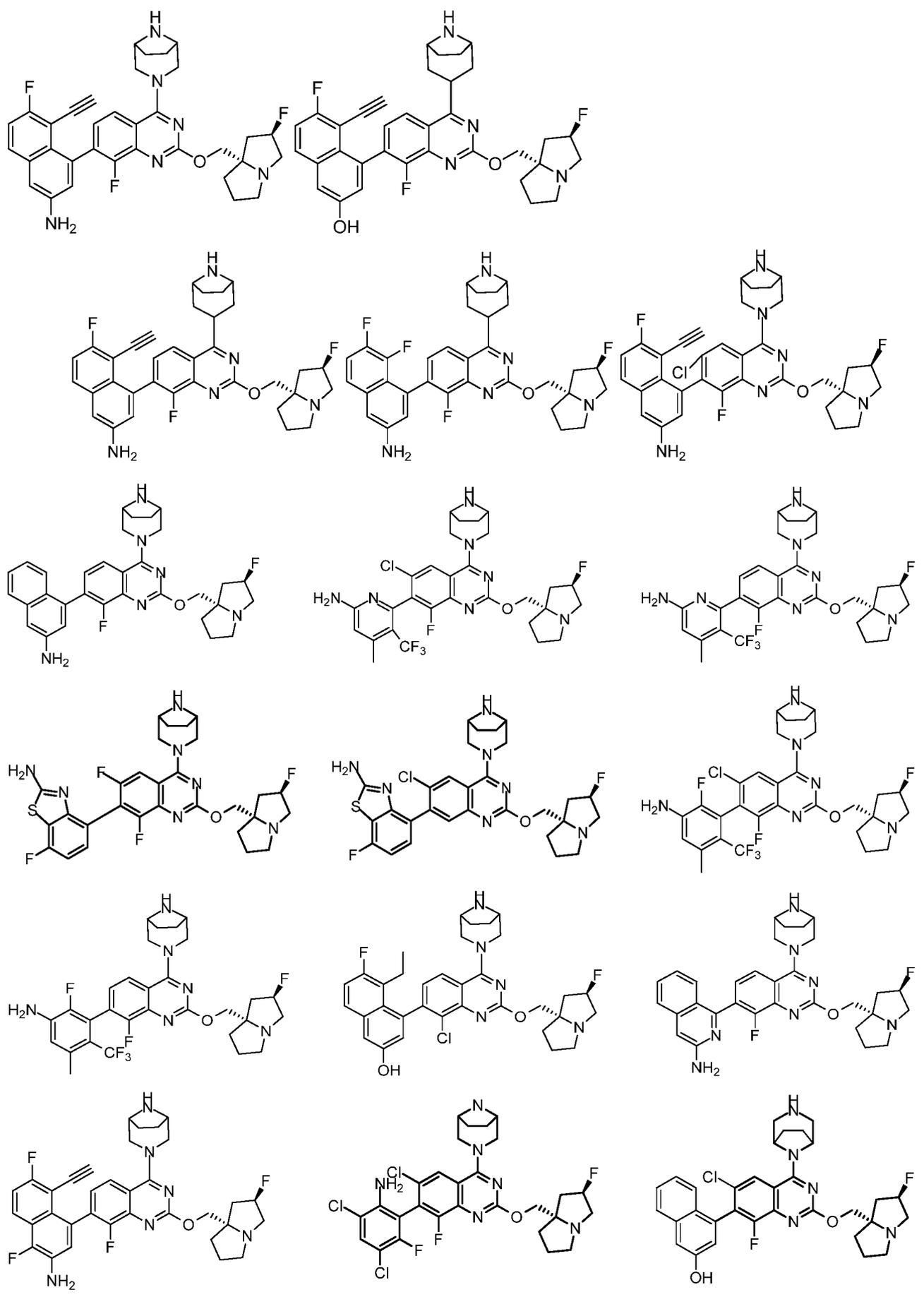


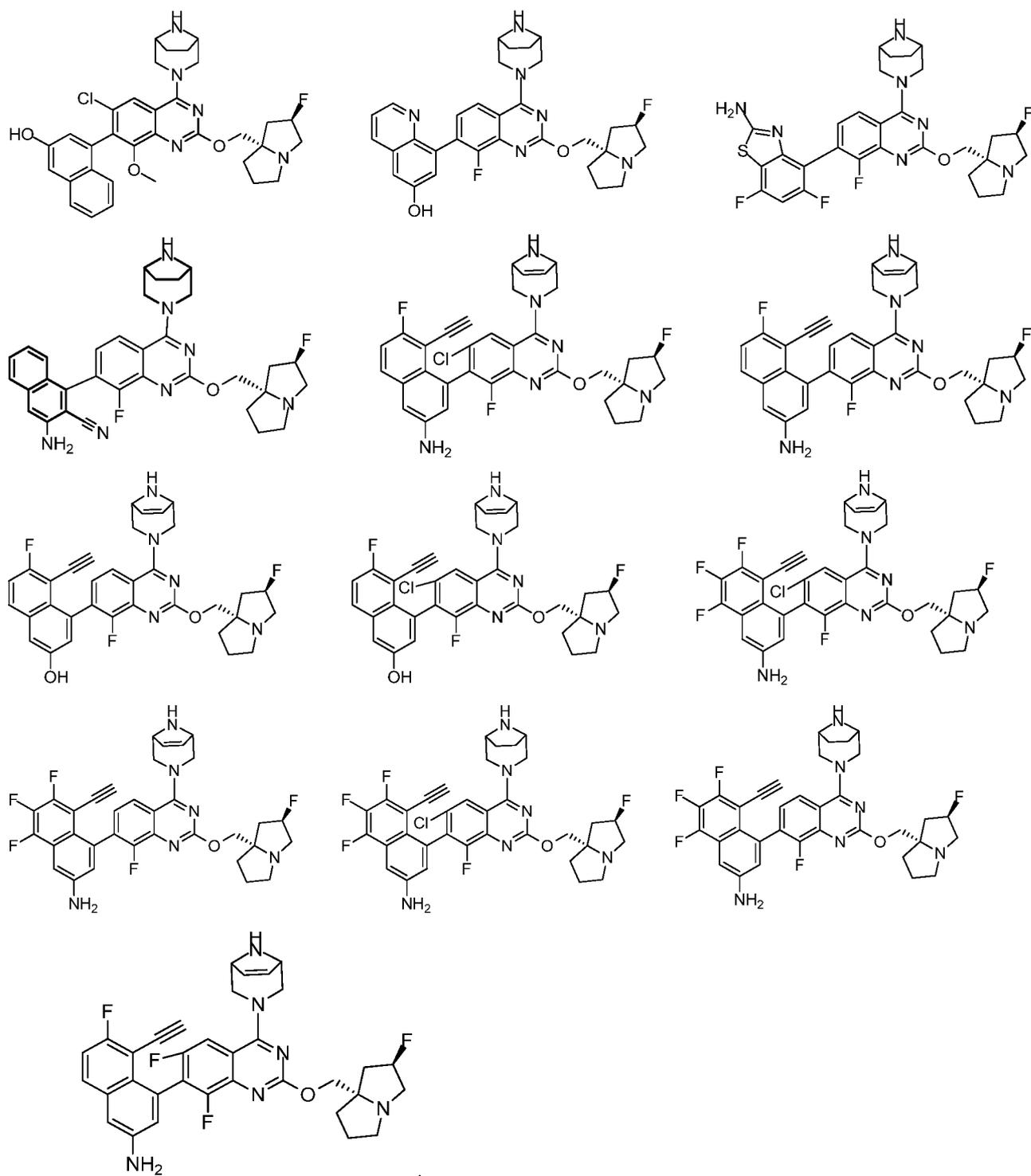


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

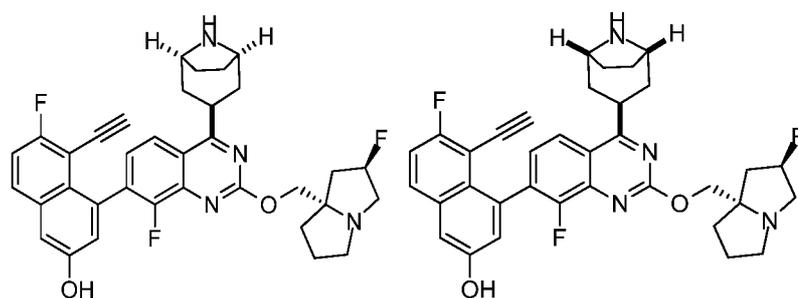


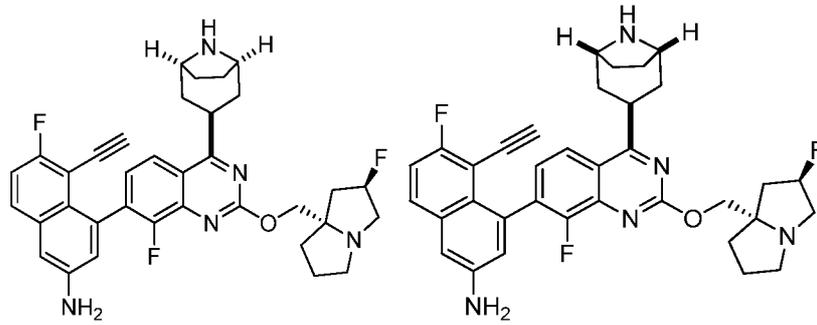






В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



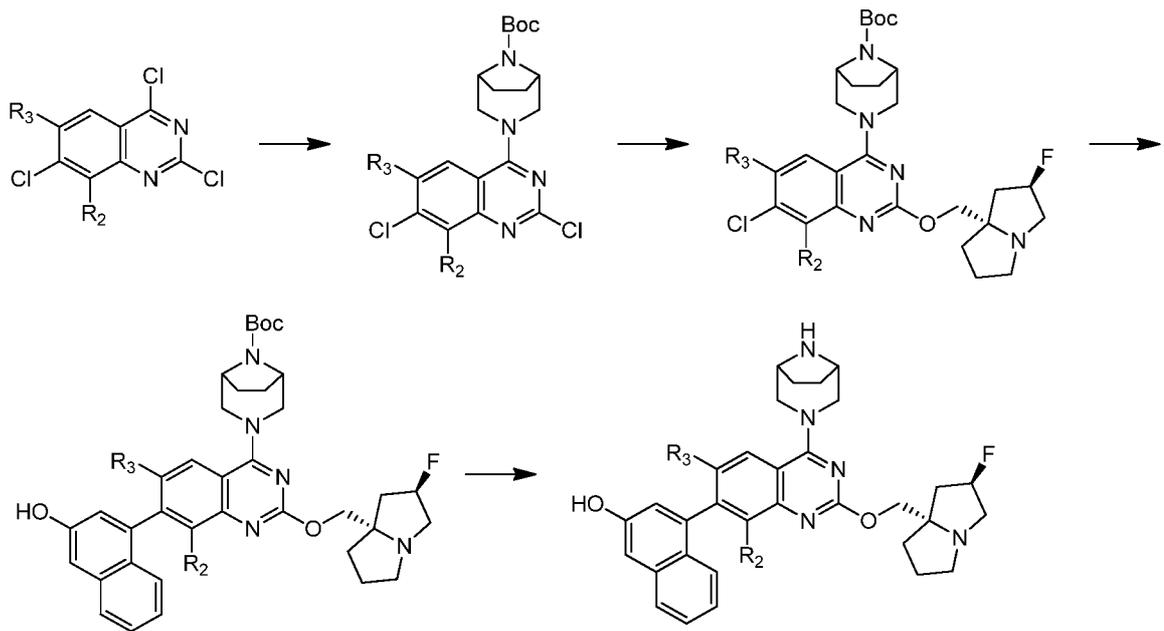


В настоящем изобретении также описано применение описанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения опухолей, связанных с KRAS^{G12D} мутацией.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, опухолями являются колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

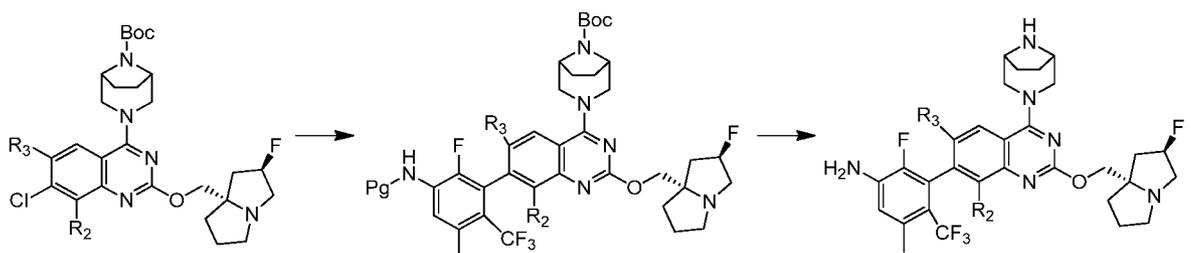
В настоящем изобретении также описаны следующие способы синтеза:

Способ 1:



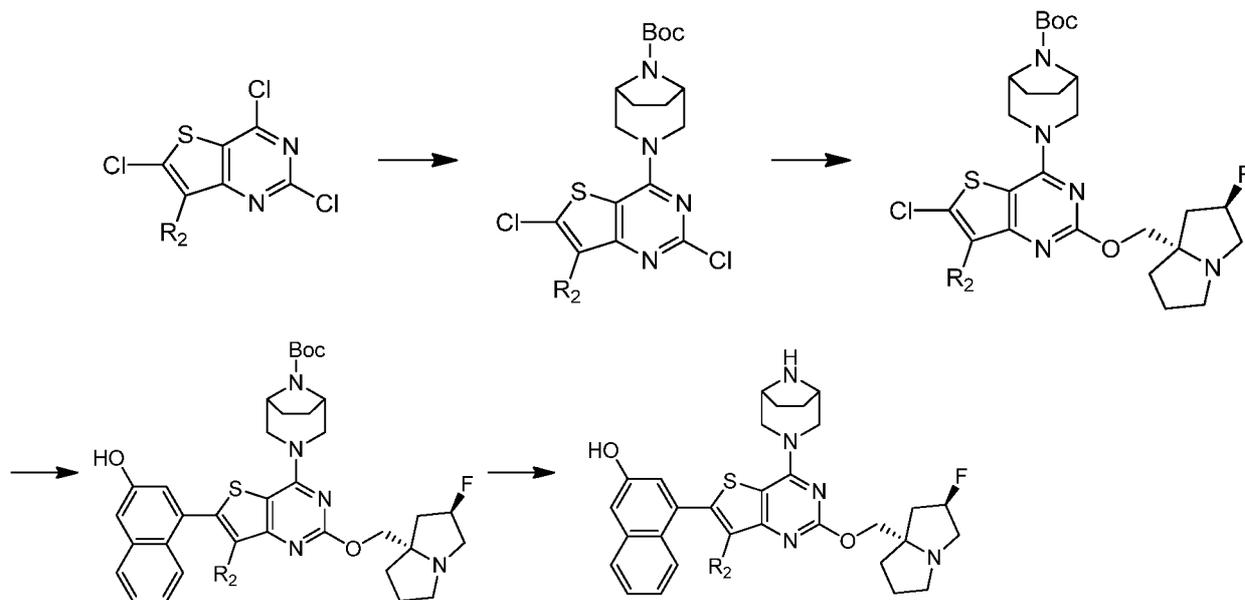
где R₂ и R₃ имеют значения, указанные в настоящем тексте.

Способ 2:



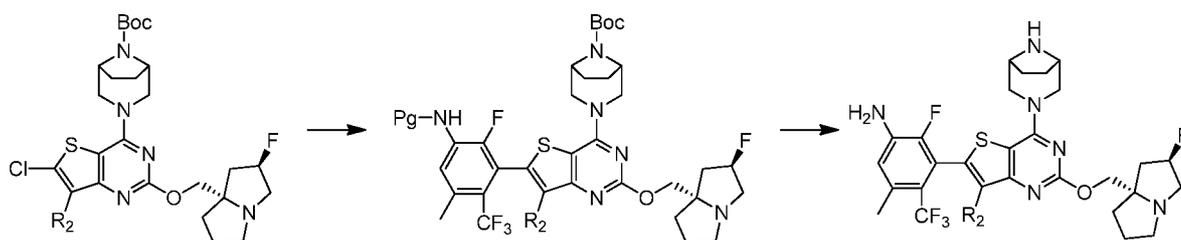
где R_2 и R_3 имеют значения, указанные в настоящем тексте.

Способ 3:



где R_2 имеет значение, указанное в настоящем тексте.

Способ 4:



где R_2 имеет значение, указанное в настоящем тексте.

Пример теста 2. Подавление пролиферации клеток в линиях опухолевых клеток AsPC-1 и GP2D соединениями по настоящему изобретению

Цель исследования

В данном тесте исследовали ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток, оценивая влияние соединений на активность клеток *in vitro* в линиях опухолевых клеток AsPC-1 и GP2D.

Материалы для проведения исследования

Таблица 7. Материалы для проведения исследования

Линия клеток	Тип опухоли	Характеристики роста	Метод выращивания
AsPC-1	Рак поджелудочной железы	Адгезивная культура	RPMI 1640 + 10% FBS
GP2D	Рак толстого кишечника	Адгезивная культура	DMEM + 10% FBS + 2 мМ L-глутамин

Ultra Low Cluster-96-луночный планшет (Corning-7007)

Greiner CELLSTAR 96-луночный планшет (# 655090)

Набор для определения жизнеспособности клеток Promega CellTiter-Glo 3D Luminescence Cell Viability Assay Kit (Promega-G9683)

Планшет-ридер 2104-10 EnVision plate reader, PerkinElmer

RPMI 1640, DMEM, PBS (фосфатно-солевой буфер), FBS (телячья эмбриональная сыворотка), антибиотик-противогрибковый агент, L-глутамин, ДМСО (диметилсульфоксид)

Метод и этапы исследования

Культура клеток

Линии опухолевых клеток выращивали в инкубаторе 37°C, 5% CO₂ согласно условиям выращивания, указанным в методике. Клетки регулярно пересеивали, и для переноса в планшет использовали клетки в логарифмической стадии роста.

Высевание клеток в планшет

Клетки окрашивали трипановым синим и проводили подсчет жизнеспособных клеток.

Концентрацию клеток доводили до необходимой.

Таблица 2. Плотность клеток

Линия клеток	Плотность (на лунку)
AsPC-1	7000 клеток
GP2D	8000 клеток

В каждую лунку планшета ULA добавляли 135 мкл суспензии клеток. В лунку пустого контроля добавляли такой же объем среды для выращивания, без клеток.

После высеваания в планшет, планшет ULA сразу центрифугировали при комнатной температуре при 1000 об/мин в течение 10 минут. Примечание: После окончания центрифугирования последующие операции проводили аккуратно, чтобы избежать ненужного встряхивания.

Планшет с клетками инкубировали в течение ночи в инкубаторе 37°C, 5% CO₂, 100% относительная влажность.

Приготовление 10X рабочего раствора соединения и обработка клеток соединением (день 1)

Готовили 10X рабочий раствор соединения (10X рабочий раствор в ДМСО), затем в планшет ULA добавляли 15 мкл 10X рабочего раствора соединения, и в контроль с носителем и в пустой контроль добавляли 15 мкл смеси с ДМСО или среды для выращивания клеток, соответственно.

96-луночный планшет помещали обратно в инкубатор и инкубировали 120 часов.

Наблюдались сферические образования клеток каждый день вплоть до окончания теста.

Люминисцентное детектирование жизнеспособности клеток с помощью CellTiter-Glo (День 5)

Описанные далее этапы проводили согласно инструкциям к набору для определения жизнеспособности клеток Promega CellTiter-Glo 3D Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega # G9683).

150 мкл (равно объему среды для выращивания клеток в каждой лунке) реагента CellTiter-Glo 3D добавляли в каждую лунку. Планшет с клетками оборачивали алюминиевой фольгой для защиты от света.

Планшет с клетками встряхивали на орбитальном шейкере 5 минут.

Перед переходом к следующему этапу смесь в лунках тщательно перемешивали пипеткой (снизу вверх) 10 раз, так чтобы сфероиды клеток отсоединились.

Раствор в планшете ULA затем переносили в планшет с черным дном (#655090) и оставляли отстаиваться при комнатной температуре на 25 минут для стабилизации люминисценции. Интенсивность люминисценции измеряли на планшет-ридере 2104 EnVision plate reader.

Анализ полученных результатов

Использовали приведенную ниже формулу для вычисления степени ингибирования (IR) для тестируемого соединения: $IR (\%) = (1 - (RLU \text{ соединения} - RLU \text{ пустого контроля}) / (RLU \text{ контроля с носителем} - RLU \text{ пустого контроля})) * 100\%$. Степени ингибирования для разных концентраций соединений вычисляли в Excel, затем использовали программу GraphPad Prism для построения кривых ингибирования и вычисления соответствующих параметров, включая минимальную степень ингибирования, максимальную степень ингибирования и IC₅₀.

Технический эффект

Соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее связывающее действие и ингибирующее действие на KRAS^{G12D} белок, могут эффективно ингибировать сигнал p-ERK, оказывают хорошее ингибирующее действие на пролиферацию KRAS^{G12D} мутировавших клеток и могут эффективно ингибировать рост опухолей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению имеют хорошие фармакокинетические характеристики.

Определения

Если не указано иное, перечисленные ниже термины и обороты имеют указанные далее значения. В отсутствие специального определения, термин или оборот не считается неопределенным или неясным, а должен пониматься в его общеизвестном значении. При использовании торгового наименования имеется в виду его активный ингредиент.

Термин "фармацевтически приемлемый" в настоящем тексте используется в отношении тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые подходят для применения в контакте с тканями животных или человека в рамках квалифицированного медицинского суждения, не вызывая нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, обладая при этом приемлемым соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, полученную путем реакции соединения, имеющего определенный раскрытый в настоящем тексте заместитель, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислую функциональную группу, можно получить соль с основанием путем контакта соединения с достаточным количеством основания в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль с основанием включает соль натрия, калия, кальция, аммония, соль с органическим амином, соль магния или похожие соли. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основную функциональную группу, можно получить соль с кислотой путем контакта соединения с достаточным количеством кислоты в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли с кислотой включают соль с неорганической кислотой, где неорганическая кислота включает, например, уксусную

кислоту, пропионовую кислоту, изомаляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфо кислоту, *p*-толуолсульфо кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфо кислоту и т.п.; а также соли с аминокислотами (такими как аргинин и т.п.) и соли с органической кислотой, такой как глюкуроновая кислота, и т.п. Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основную, и кислотную функциональные группы, и могут быть превращены в любую соль с основанием или кислотой.

Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получить из материнского соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, общеизвестными химическими методами. В целом, такую соль можно получить реакцией соединения в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в определенной геометрической или стереоизомерной форме. Настоящая заявка охватывает все такие соединения, включая цис и транс изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомер, (*D*)-изомер, (*L*)-изомер, а также рацемическую смесь и другие смеси, например, смесь, обогащенную энантиомером или диастереомером, и все они входят в заявленный объем притязаний настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может содержать дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси охватываются настоящим изобретением.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать неприродное соотношение изотопов атомов по одному или больше атомам, составляющим данные соединения. Например, соединение может быть помечено радиоизотопом, таким как тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). Как еще один пример, водород может быть заменен на более тяжелый изотоп водорода, образуя дейтерированное лекарство. Связь между дейтерием и углеродом прочнее, чем между обычным атомом водорода и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарством, дейтерированные лекарства имеют преимущества, заключающиеся в уменьшенных побочных эффектах токсичности, повышенной устойчивости лекарства, повышенной эффективности и увеличенном времени

полужизни лекарств. Все изменения изотопного состава в соединениях по настоящему изобретению, вне зависимости от радиоактивности, включены в объем притязаний, заявленный в настоящем изобретении.

Термин "опциональный", "опционально", "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или условие может иметь место, но не является необходимым, что данный термин включает случаи, в которых событие или условие имеет место, и случаи, в которых событие или условие не имеет места.

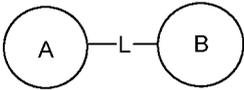
Термин "замещенный" означает, что один или больше одного атома водорода у определенного атома заменены на заместитель, включая дейтериевые и водородные варианты, при условии, что валентность у данного определенного атома остается нормальной, и замещенное соединение устойчиво. Когда заместителем является оксо-группа (т.е., =O), это означает что замещены два атома водорода. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены оксо-группой. Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещен на заместитель или нет, если не указано иное, при этом тип и число заместителей может быть любым, при условии, что они химически допустимы.

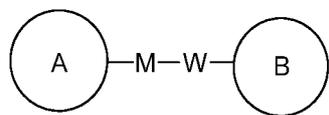
Когда любая переменная (такая как R) содержится в структуре соединения более одного раза, значение переменной в каждом случае является независимым. Так, например, если группа замещена 0-2 заместителями R, данная группа может опционально иметь от 0 до 2 заместителей R, где значение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта допускается только тогда, когда эта комбинация дает устойчивое соединение.

Когда число линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой простую связь.

Когда одна из переменных представляет собой простую связь, это означает, что две группы, соединенные простой связью, соединены между собой напрямую. Например, когда L в A-L-Z представляет собой простую связь, структура A-L-Z в действительности представляет собой A-Z.

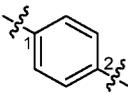
Когда для линкерной группы не указано направление связывания, значит направление связывания читается слева направо в показанной плоскости. Например, когда

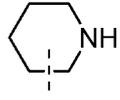
линкерная группа L в  представляет собой -M-W-, то фрагмент -M-W- связан с кольцом A и кольцом B в порядке прочтения слева направо и дает фрагмент

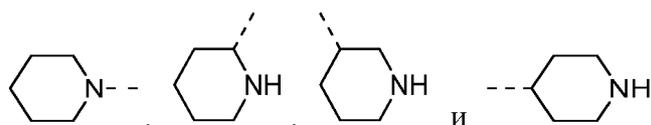


. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их вариантов допустима только тогда, когда такая комбинация приводит к устойчивому соединению.

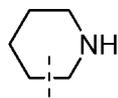
Если не указано иное, когда группа имеет один или больше сайтов связывания, любые один или больше сайтов в этой группе могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Когда положение присоединения химической связи переменное, и есть атом(ы) Н у сайтов присоединения, то если с химической связью соединен(ы) сайт(ы) связывания, имеющие атом(ы) Н, тогда число атомов Н у этого сайта соответственно уменьшается по мере увеличения числа присоединенных химических связей, и у группы сохраняется нужная валентность. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть изображена в виде прямой сплошной линии () , прямой пунктирной линии () или волнистой линии () . Например, прямая сплошная линия в -ОСН₃ показывает, что данная группа соединена с остальными группами через атом кислорода в этой группе; прямая пунктирная линия в  показывает, что данная группа соединена с остальными группами по двум концам через атом кислорода в этой группе;

волнистая линия в  показывает, что данная группа соединена с остальными

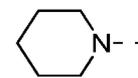
группами через атомы углерода 1 и 2 в фенильной группе;  показывает, что любой способный к соединению сайт в пиперидинильной группе может быть соединен с другими группами одной химической связью, включая по меньшей мере четыре способа связывания:



; даже если атом Н изображен у -N-, то

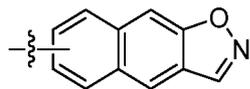


тем не менее включает в себя возможность связывания



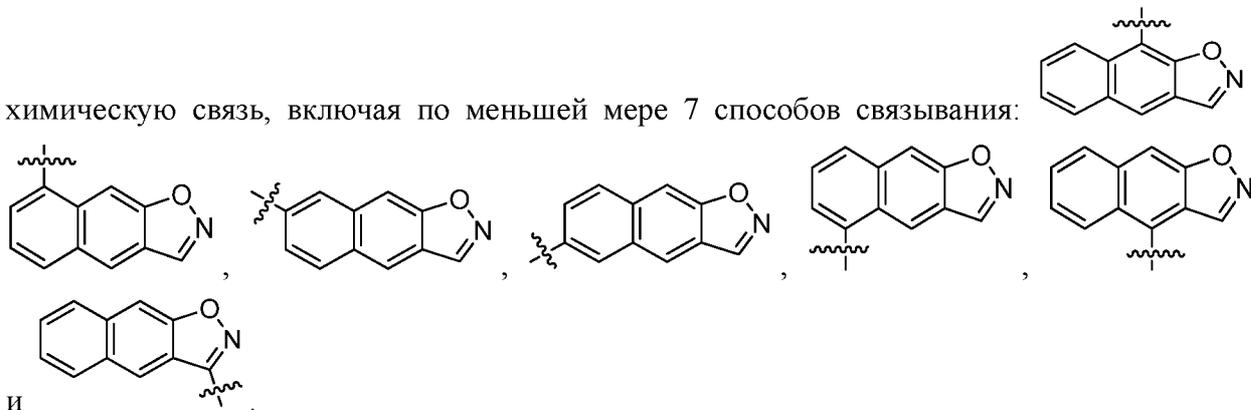
; просто когда присоединяется одна химическая связь, число атомов Н у этого сайта уменьшается на один,

и группа становится соответствующей одновалентной пиперидинильной группой.



показывает, что любая способная к присоединению точка в данной нафто[2,3-d]изоксазолильной группе может быть соединена с другими группами через одну

химическую связь, включая по меньшей мере 7 способов связывания:



Если не указано иное, сплошная клиновидная связь () и пунктирная клиновидная связь () показывают абсолютную конфигурацию стереоцентра; прямая сплошная связь () и прямая пунктирная связь () показывают относительную конфигурацию стереоцентра; волнистая линия () означает сплошную клиновидную связь () или пунктирную клиновидную связь (); или волнистая линия () означает прямую сплошную связь () или прямую пунктирную связь ().

Если не указано иное, термин "галоген" в отдельности или как часть другого заместителя означает атом фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или иода (I).

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃ алкильная группа включает C₁₋₂ алкильную, C₂₋₃ алкильную группу и т.д. Она может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метенил). Примеры C₁₋₃ алкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил) и т.п.

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкокси" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода и присоединенную к остальной части молекулы через атом кислорода. C₁₋₃ алкокси-группа включает C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂ алкокси-группы, и т.п. Примеры C₁₋₃ алкокси-групп включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, пропокси (включая н-пропокси и изопропокси) и т.п.

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкиламино" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода и присоединенную к остальной части молекулы через amino-группы. C₁₋₃ алкиламино-группа включает C₁₋₂, C₃ и C₂ алкиламино группы, и т.п. Примеры C₁₋₃ алкиламино-группы включают (но не ограничиваются только ими) -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т.п.

Если не указано иное, "C₂₋₄ алкенил" означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 4 атома углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная двойная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₄ алкенил включает C₂₋₃, C₄, C₃ и C₂ алкенил. C₂₋₄ алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₄ алкенила включают (но не ограничиваются только ими) винил, пропенил, бутенил, бутадиенил и т.п.

Если не указано иное, "C₂₋₃ алкенил" означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 3 атома углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная двойная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₃ алкенил включает C₃ и C₂ алкенил. C₂₋₃ алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₃ алкенила включают (но не ограничиваются только ими) винил, пропенил и т.п.

Если не указано иное, "C₂₋₄ алкинил" означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 4 атома углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная тройная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₄ алкинил включает C₂₋₃, C₄, C₃ и C₂ алкинил и т.д. Он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₄ алкинила включают (но не ограничиваются только ими) этинил, пропирил, бутирил и т.п.

Если не указано иное, "C₂₋₃ алкинил" означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 3 атома углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная тройная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₃ алкинил может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. C₂₋₃ алкинил включает C₃ и C₂ алкинил. Примеры C₂₋₃ алкинила включают (но не ограничиваются только ими) этинил, пропирил и т.п.

Если не указано иное, термины "C₆₋₁₀ ароматическое кольцо" и "C₆₋₁₀ арил" могут

применяться взаимозаменяемо в настоящем тексте. Термин "C₆₋₁₀ ароматическое кольцо" или "C₆₋₁₀ арил" означает циклическую углеводородную группу, имеющую сопряженную пи-электронную систему и содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Она может представлять собой моноциклическую, сопряженную бициклическую, сопряженную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. C₆₋₁₀ арил включает C₆₋₉, C₉, C₁₀ и C₆ арил, и т.д. Примеры C₆₋₁₀ арила включают (но не ограничиваются только ими) фенил, нафтил (включая 1-нафтил и 2-нафтил, и т.д.).

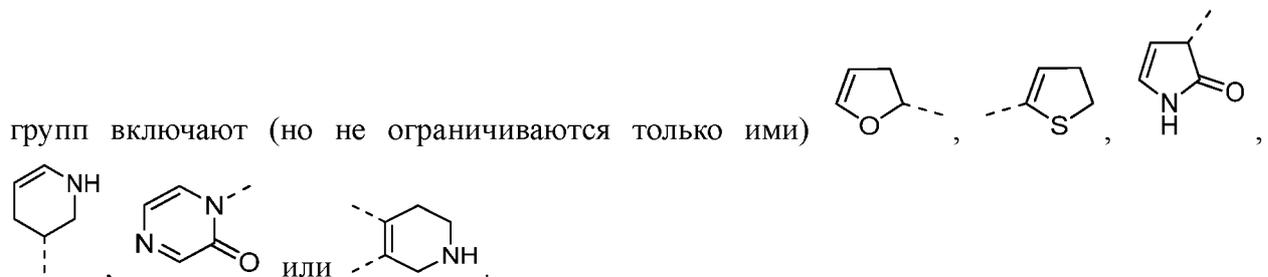
Если не указано иное, термины "5-10-членное гетероароматическое кольцо" и "5-10-членный гетероарил" могут использоваться взаимозаменяемо. Термин "5-10-членный гетероарил" означает циклическую группу, имеющую сопряженную пи-электронную систему и содержащую от 5 до 10 атомов в цикле, где 1, 2, 3 или 4 атомов в цикле представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода. Она может представлять собой моноциклическую, сопряженную бициклическую или сопряженную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим, и где атом азота опционально кватернизован и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, p равен 1 или 2). 5-10-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-10-членная гетероарильная группа включает 5-8-членные, 5-7-членные, 5-6-членные, 5-членные и 6-членные гетероарильные группы. Примеры 5-10-членного гетероарила включают (но не ограничиваются только ими) пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т.п.), пиразолил (включая 2-пиразолил и 3-пиразолил и т.п.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т.п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т.п.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил и т.п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т.п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т.п.), фурил (включая 2-фурил и 3-фурил и т.п.), тиенил (включая 2-тиенил и 3-тиенил и т.п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т.п.), пиазинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т.п.), бензотиазолил (включая 5-бензотиазолил и т.п.), пуринил, бензимидазолил (включая 2-бензимидазолил и т.п.),

бензоксазол, индолил (включая 5-индолил и т.п.), изохинолил (включая 1-изохинолил, 5-изохинолил и т.п.), хиноксалинил (включая 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил и т.п.) или хинолил (включая 3-хинолил, 6-хинолил и т.п.).

Если не указано иное, термин "4-8-членный гетероциклоалкил" отдельно или в комбинации с другими терминами соответственно означает насыщенную циклическую группу, состоящую из 4 - 8 атомов в кольце, из которых 1, 2, 3 или 4 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода, где атом азота необязательно кватернизован, и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, p равен 1 или 2). Данное кольцо охватывает моноциклические и бициклические кольцевые системы, где бициклические кольцевые системы включают спиро, конденсированные и мостиковые циклические системы. Кроме того, в "4-8-членном гетероциклоалкиле" гетероатом может располагаться в точке присоединения гетероциклоалкильной группы к остальной части молекулы. 4-8-членный гетероциклоалкил включает 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т.д. Примеры 4-8-членного гетероциклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил и т.п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т.п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т.п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т.п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т.п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксепанил и т.п.

Если не указано иное, термин "5-6-членный гетероциклоалкенил" отдельно или в комбинации с другими терминами соответственно означает частично ненасыщенную циклическую группу содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и состоящую из 5-6 атомов в кольце, из которых 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные атомы представляют собой атомы углерода, где атом азота необязательно кватернизован, и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, где бициклическая система включает спиро,

конденсированные и мостиковые кольца, и все кольца в системе являются неароматическими. Кроме того, в "5-6-членном гетероциклоалкениле" гетероатом может располагаться в точке присоединения гетероциклоалкенильной группы к остальной части молекулы. 5-6-членная гетероциклоалкенильная группа включает 5-членные и 6-членные гетероциклоалкенильные группы и т.д. Примеры 5-6-членных гетероциклоалкенильных



Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любые частные случаи с числом атомов углерода от n до $n+m$, например, C_{1-12} включает $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ и C_{12} , также включает любой диапазон от n до $n+m$, например, C_{1-12} включает $C_{1-3}, C_{1-6}, C_{1-9}, C_{3-6}, C_{3-9}, C_{3-12}, C_{6-9}, C_{6-12}$ и C_{9-12} , и т.д.; сходным образом, от n -членного до $n+m$ -членного указывает, что число атомов в кольце составляет от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, а также включает любой диапазон от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо, и т.п.

Соединения по настоящему изобретению можно получить различными методами синтеза, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области, включая перечисленные ниже варианты осуществления, а также варианты осуществления, полученные комбинацией перечисленных ниже вариантов осуществления с другими методами химического синтеза, и эквивалентные замены, хорошо известные квалифицированным специалистам в данной области. Альтернативные варианты осуществления включают (но не ограничиваются только ими) раскрытые в настоящей заявке варианты осуществления.

Структуру соединений по настоящему изобретению можно подтвердить общепринятыми методами, хорошо известными квалифицированным специалистам в

данной области. Если в настоящей заявке обсуждается абсолютная конфигурация соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена известными методами, такими как рентгеноструктурный анализ монокристаллов (SXRД). При исследовании методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (SXRД) регистрируют интенсивность дифракции на выращенном монокристалле с помощью дифрактометра Bruker D8 venture, оснащенного источником CuK α излучения в режиме сканирования φ/ω ; после регистрации данных проводят анализ кристаллической структуры прямым методом (Shelxs97) для установления абсолютной конфигурации.

Растворители, применяющиеся в рамках настоящей заявки, являются коммерчески доступными.

Названия соединений сгенерированы согласно общеизвестным в данной области принципам или с применением программы ChemDraw®, а коммерчески доступные соединения имеют названия, используемые их поставщиками.

Краткое описание чертежей

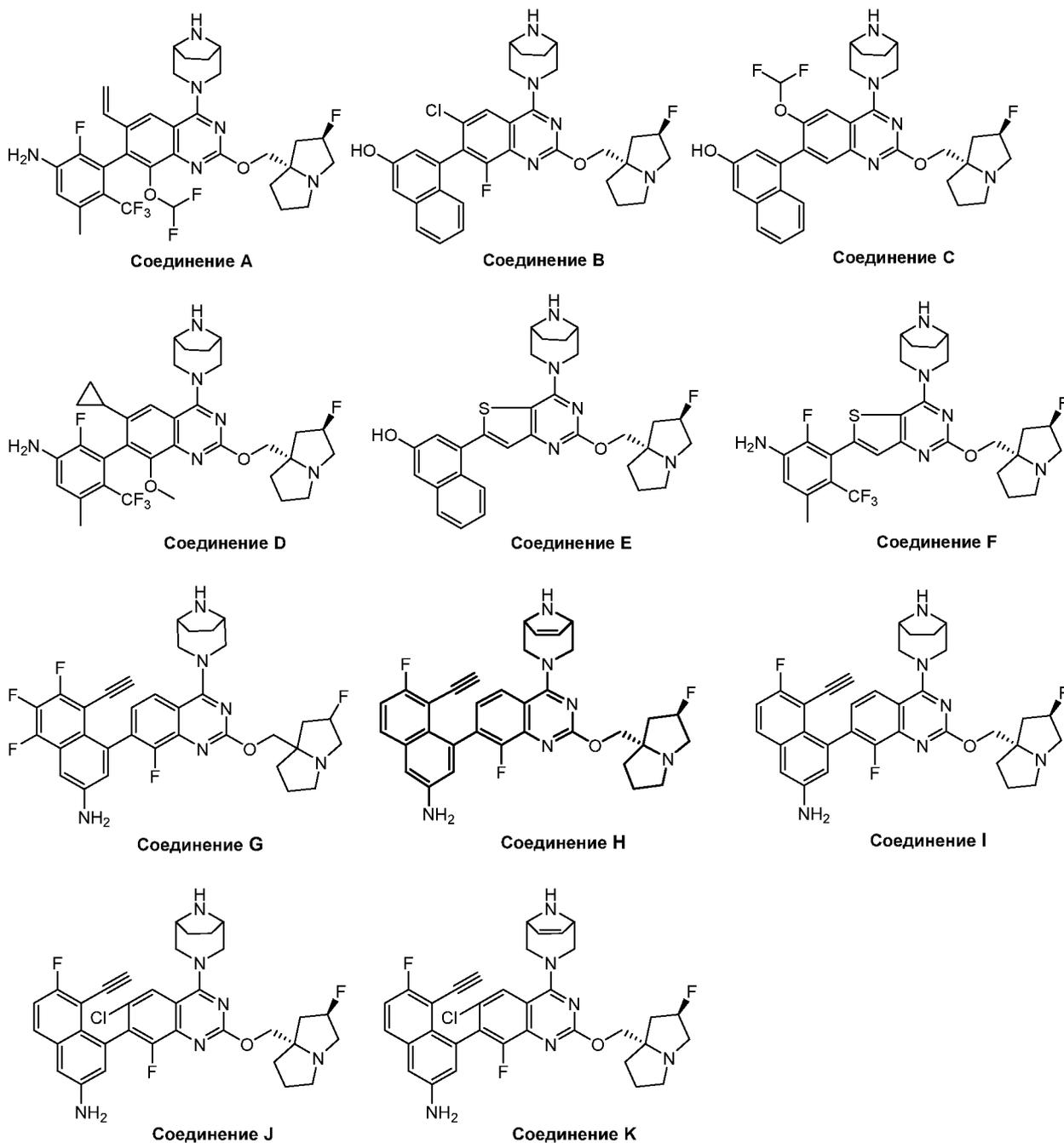
- Фиг. 1. Модель связывания соединения А и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 2. Модель связывания соединения В и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 3. Модель связывания соединения С и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 4. Модель связывания соединения D и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 5. Модель связывания соединения E и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 6. Модель связывания соединения F и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 7. Модель связывания соединения G и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 8. Модель связывания соединения H и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 9. Модель связывания соединения I и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 10. Модель связывания соединения J и белка KRAS^{G12D};
- Фиг. 11. Модель связывания соединения K и белка KRAS^{G12D}.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение подробно описано ниже с помощью примеров. Однако настоящее изобретение не ограничивается только приведенными примерами. Настоящее изобретение и варианты его осуществления подробно описаны в данной заявке. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что в описанные в настоящем тексте варианты осуществления могут быть внесены различные изменения и

модификации без выхода за рамки сути и объема изобретения.

Пример расчетов 1



Молекулярный докинг рассчитывали с помощью Glide SP^[1] в Maestro (Schrödinger version 2017-2) с установками по умолчанию. Кристаллическая структура PDB: выбирали 6UT0 для KRAS_G12C в базе данных PDB и проводили симуляцию мутации Cys12 в Asp12, которую после оптимизации энергии использовали как темплат для докинга. Для получения белка добавляли атомы водорода с использованием модуля Protein Preparation Wizard в Maestro^[2] и применяли силовое поле OPLS3. Для расчета структуры лиганда генерировали 3D структуру молекулы с использованием LigPrep и проводили минимизацию энергии^[3].

Конформацию малой молекулы моделировали с помощью модуля confgen. Генерировали кубическую ячейку докинга с размерами сторон 25 Å *25 Å *25 Å, с лигандом 6U10 в качестве центроида. Тестируемое соединение позиционировали в процессе молекулярного докинга. Анализировали тип взаимодействия белкового рецептора с лигандом. Выбирали подходящую конформацию для докинга и сохраняли ее в виде расчетной модели связывания, как показано на Фиг. 1 – 11.

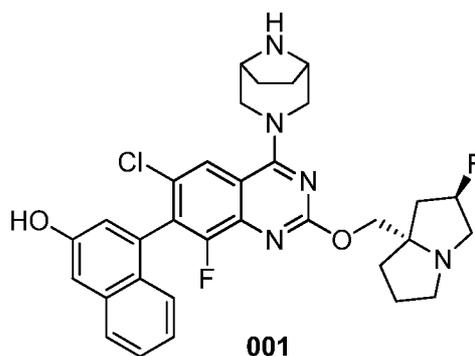
[1] Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

[2] Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

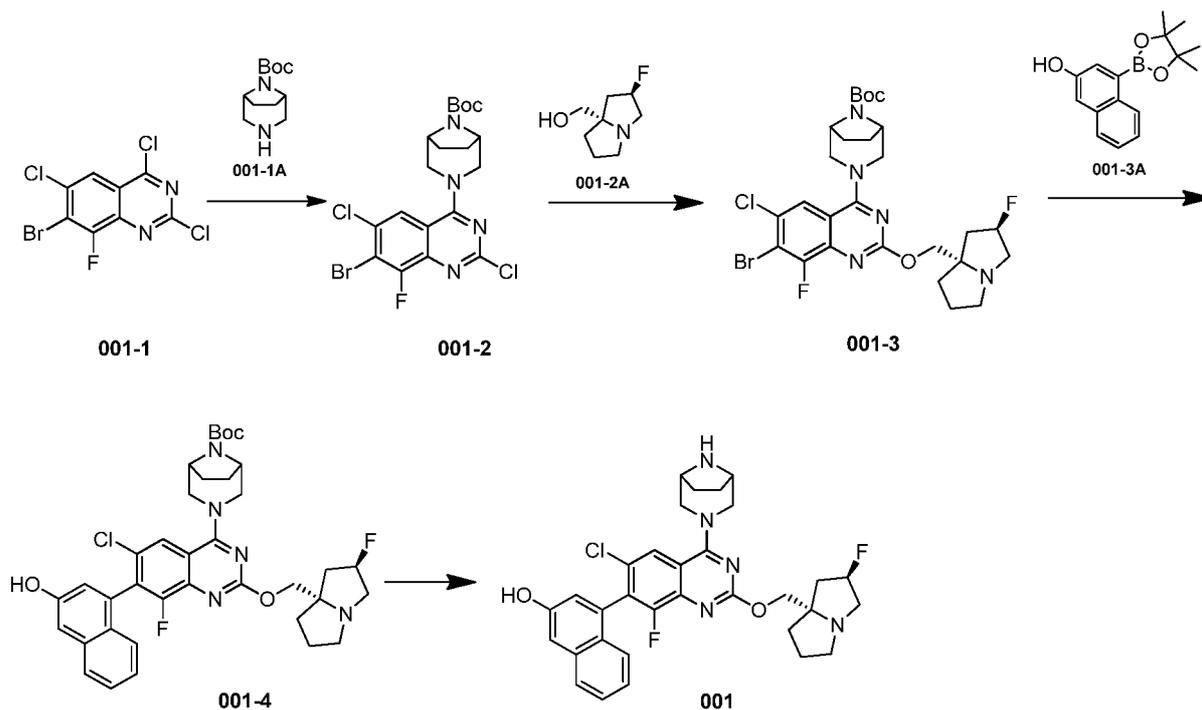
[3] LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

Заключение: Соединения по настоящему изобретению демонстрируют хорошее связывание с KRAS^{G12D}.

Пример 1



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 001-2

Соединение **001-1** (3.95 г, 11.96 ммоль, 1 экв.) и соединение **001-1А** (2.54 г, 11.96 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (3.87 г, 29.91 ммоль, 5.21 мл, 2.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 16 часов. Добавляли 200 мл воды, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом 3 раза, 100 мл за каждый прием. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 20:1-10:1-5:1), получая соединение **001-2**. LCMS: (ESI) m/z: 506.8 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 001-3

Соединение **001-2** (1.5 г, 2.96 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и N,N-диметилформамиде (6 мл), и последовательно добавляли **001-2А** (707.64 мг, 4.44 ммоль, 1.5 экв.), карбонат цезия (2.90 г, 8.89 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (33.24 мг, 296.33 мкмоль, 32.59 мкл, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Смесь затем перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. В реакционный раствор добавляли воду, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*3) и промывали водой. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **001-3**. LCMS: (ESI) m/z: 628.1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 001-4

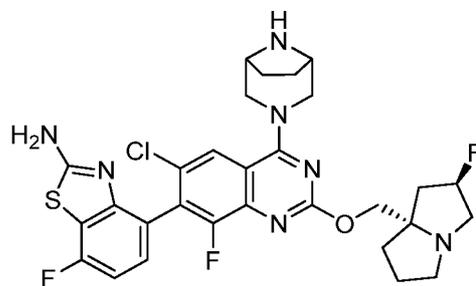
Соединение **001-3** (0.05 г, 79.50 мкмоль, 1 экв.), соединение **001-3А** (25.77 мг, 95.40 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (25.28 мг, 238.50 мкмоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.5 мл), и добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (5.82 мг, 7.95 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Смесь затем перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1), получая соединение **001-4**. LCMS: (ESI) m/z: 692.2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез формиата соединения 001

Соединение **001-4** (0.05 г, 72.23 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2.57 г, 22.51 ммоль, 1.67 мл, 311.63 экв.). Смесь затем

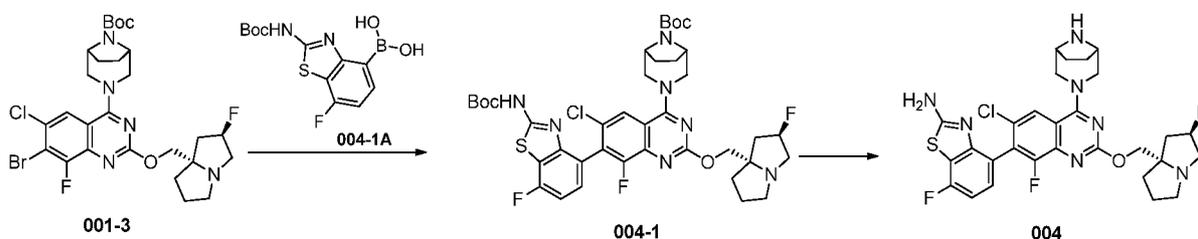
перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали на автоматическом хроматографе (колодка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 0%-30%, 7 мин), получая формиат соединения **001**. LCMS: (ESI) m/z: 592.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ = 8.50 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.78 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.41-7.46 (м, 1H), 7.29 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 7.19-7.25 (м, 2H), 7.05 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 5.38-5.58 (м, 1H), 4.69 (ушир.д, J = 13.6 Гц, 2H), 4.49-4.60 (м, 2H), 4.08 (ушир.с, 2H), 3.86 (ушир.д, J = 13.3 Гц, 2H), 3.59-3.81 (м, 3H), 3.25-3.33 (м, 3H), 2.44-2.65 (м, 2H), 2.29-2.38 (м, 1H), 2.20-2.28 (м, 2H), 2.07-2.13 м.д. (м, 3H).

Пример 4



004

Путь синтеза:



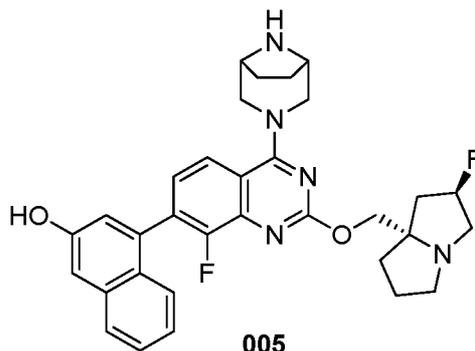
Стадия 1: Синтез соединения **004-1**

Соединения **001-3** (500 мг, 794.99 мкмоль, 1 экв.) и **004-1A** (297.76 мг, 953.99 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат цезия (518.05 мг, 1.59 ммоль, 2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Атмосферу в колбе заменяли на азот, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (91.87 мг, 79.50 мкмоль, 0.1 экв.), и полученную смесь перемешивали на масляной бане при 100 °C в течение 15 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 0~100%), получая соединение **004-1**. LCMS: (ESI) m/z: 816.5 [M+H]⁺.

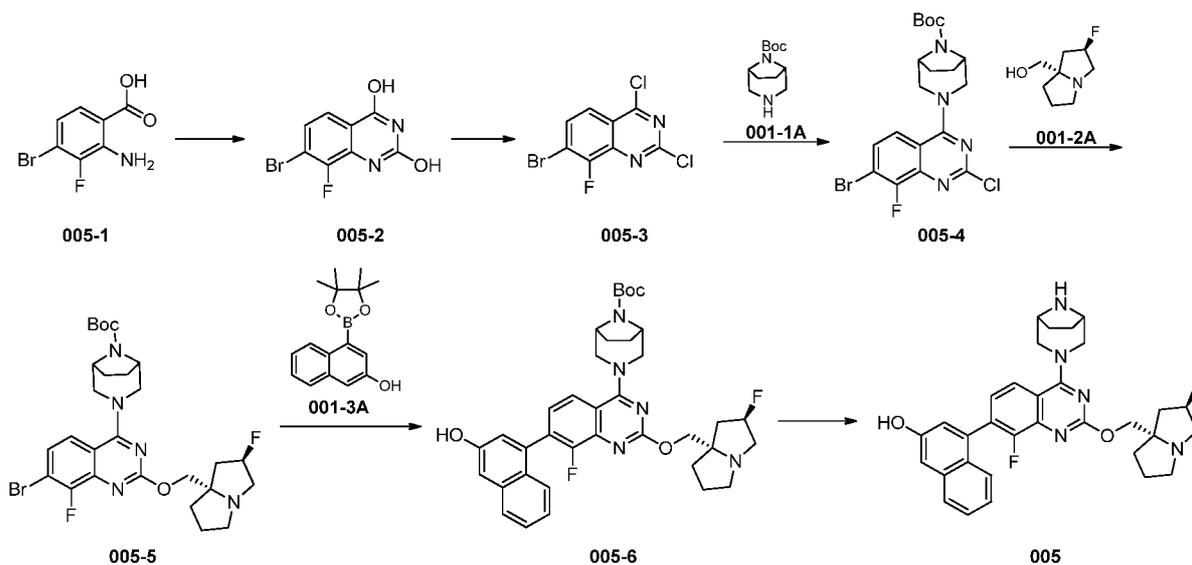
Стадия 2: Синтез соединения **004**

Соединение **004-1** (530 мг, 649.25 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 минут. После окончания реакции реакционный раствор напрямую упаривали и очищали методом препаративной колоночной хроматографии: Phenomenex C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 44%-74%, 8 мин, получая соединение **004**. LCMS: (ESI) m/z: 616.2 [M+H]⁺.

Пример 5



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **005-2**

Соединение **005-1** (4 г, 17.09 ммоль, 1 экв.) и мочевины (10.27 г, 170.92 ммоль, 9.17 мл, 10 экв.) помещали в колбу. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 200°C в течение 1.5 часов. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердый продукт суспендировали в 30 мл этилацетата в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе досуха, затем суспендировали в 30 мл воды 1 час и фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **005-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ =

11.45 - 11.06 (м, 2H), 7.67 - 7.56 (м, 1H), 7.45 - 7.35 (м, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 005-3

Соединение **005-2** (2.5 г, 9.65 ммоль, 1 экв.) добавляли в оксихлорид фосфора (20 мл) и добавляли диизопропилэтилендиамин (3.74 г, 28.95 ммоль, 5.04 мл, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 3 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали, остаток от упаривания медленно добавляли в 20 мл ледяной воды и экстрагировали 10 мл*2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **005-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*₆) δ = 8.81 - 8.59 (м, 2H); LCMS: (ESI) *m/z*: 296.8 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 005-4

Соединение **005-3** (1.5 г, 5.07 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл), и добавляли триэтиламин (1.54 г, 15.21 ммоль, 2.12 мл, 3 экв.) и соединение **001-1A** (1.29 г, 6.08 ммоль, 1.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 2 часов. После окончания реакции сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0-1:1), получая соединение **005-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*₆) δ = 7.83 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.71 - 7.63 (м, 1H), 4.42 - 4.30 (м, 2H), 4.23 (с, 2H), 3.58 (д, *J* = 1.2 Гц, 2H), 1.84 - 1.74 (м, 2H), 1.68 - 1.59 (м, 2H), 1.45 (с, 9H); LCMS: (ESI) *m/z*: 473.0 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения 005-5

Соединение **005-4** (0.7 г, 1.48 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформаид (7 мл) и безводный тетрагидрофуран (7 мл), и добавляли соединение **001-2A** (354.34 мг, 2.23 ммоль, 1.5 экв.), карбонат цезия (1.45 г, 4.45 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (16.64 мг, 148.38 мкмоль, 16.32 мкл, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 20 часов. После окончания реакции добавляли 20 мл воды в реакционный раствор, и полученную смесь экстрагировали 10 мл*2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:0-10:1), получая соединение **005-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.45 - 7.39 (м, 1H), 7.32 - 7.28 (м,

1H), 5.40 - 5.13 (м, 1H), 4.45 - 4.28 (м, 4H), 4.26 - 4.21 (м, 1H), 4.18 - 4.05 (м, 1H), 3.69 - 3.42 (м, 2H), 3.33 - 3.10 (м, 3H), 3.05 - 2.92 (м, 1H), 2.30 - 2.07 (м, 3H), 2.00 - 1.84 (м, 5H), 1.81 - 1.70 (м, 2H), 1.52 (с, 9H); LCMS: (ESI) m/z: 594.1 [M+H]⁺.

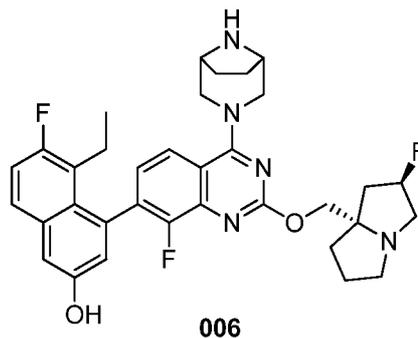
Стадия 5: Синтез соединения **005-6**

Соединение **005-5** (0.1 г, 168.21 мкмоль, 1 экв.) и соединение **001-3A** (68.16 мг, 252.32 мкмоль, 1.5 экв.) и карбонат натрия (35.66 мг, 336.42 мкмоль, 2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0.4 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид дихлорметан (13.74 мг, 16.82 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 3 мл этилацетата, промывали 2 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **005-6**. LCMS: (ESI) m/z: 658.2 [M+H]⁺.

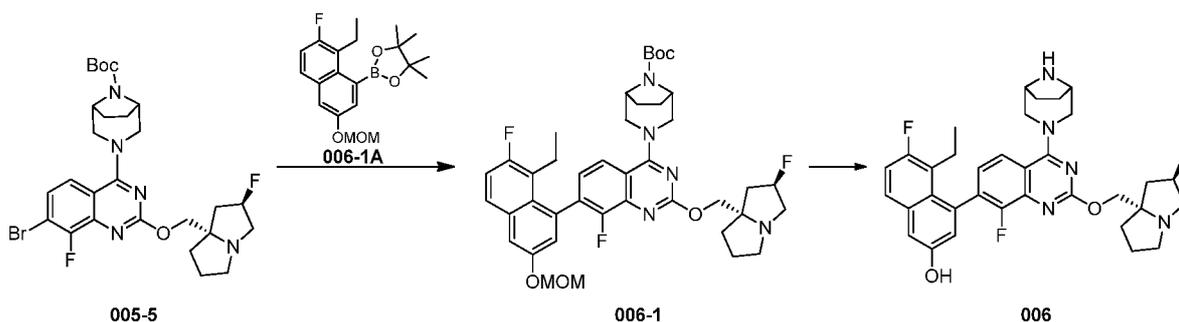
Стадия 6: Синтез гидрохлорида соединения **005**

Соединение **005-6** (70.00 мг, 106.42 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.4 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°С в течение 2 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - ацетонитрил]; Ацетонитрил %: 14%-34%, 7 мин), получая гидрохлорид соединения **005**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*₆) δ = 11.50 (с, 1H), 10.05 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H), 9.87 - 9.63 (м, 1H), 7.97 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.81 (м, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.54 - 7.34 (м, 3H), 7.31 - 7.21 (м, 2H), 7.15 (м, *J* = 0.8 Гц, 1H), 5.67 - 5.62 (м, 1H), 4.69 - 4.59 (м, 2H), 4.52 (т, *J* = 1.6 Гц, 2H), 4.17 (с, 2H), 3.95 (т, *J* = 1.2 Гц, 2H), 3.87 - 3.71 (м, 3H), 3.38 - 3.18 (м, 2H), 2.69 - 2.58 (м, 1H), 2.57 - 2.53 (м, 1H), 2.38 - 2.28 (м, 1H), 2.24 - 2.12 (м, 2H), 2.10 - 2.04 (м, 1H), 1.95-2.02 (м, 3H); LCMS: (ESI) m/z: 558.2 [M+H]⁺.

Пример 6



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **006-1**

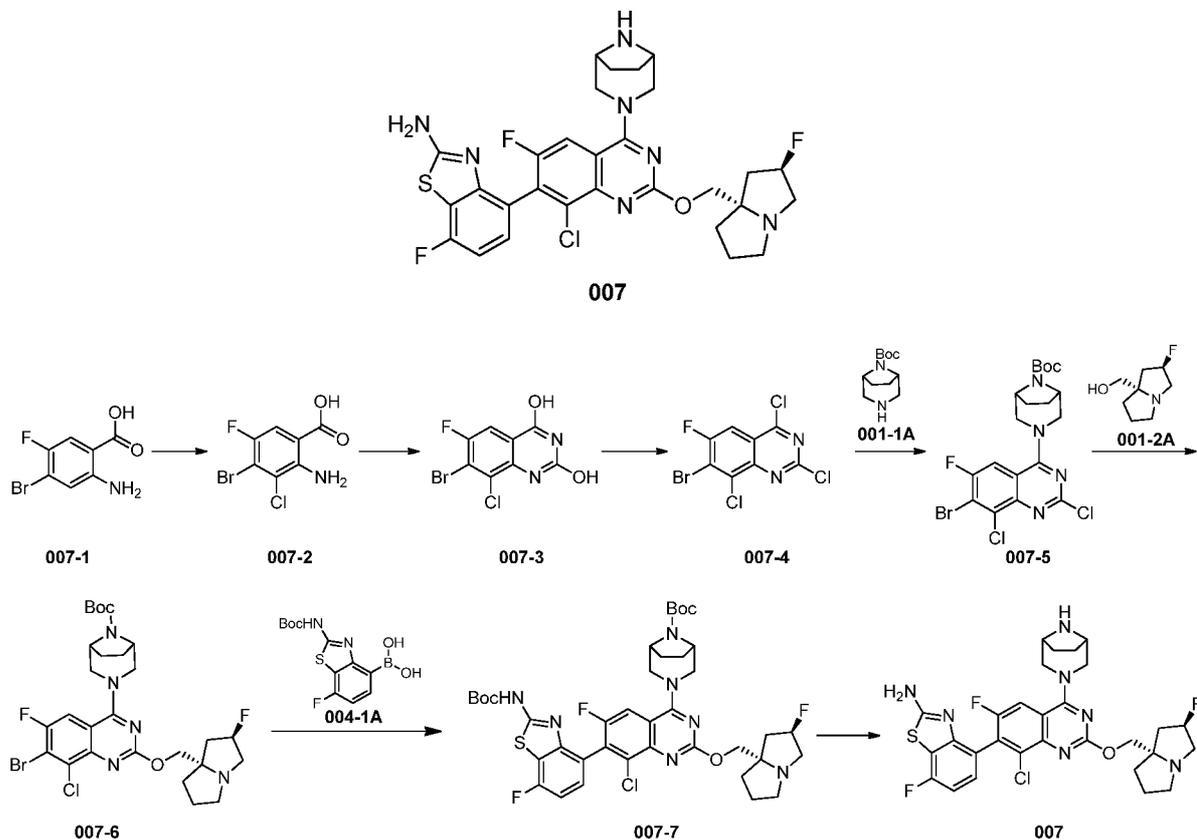
Соединение **005-5** (0.06 г, 100.93 мкмоль, 1 экв.) и соединение **006-1A** (43.63 мг, 121.11 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (32.09 мг, 302.78 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0.2 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (14.77 мг, 20.19 мкмоль, 0.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C 2 часа. После окончания реакции добавляли 3 мл воды в реакционный раствор. Смесь экстрагировали 3 мл*2 этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **006-1**. LCMS: (ESI) m/z: 748.4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез гидрохлорида соединения **006**

Соединение **006-1** добавляли в ацетонитрил (4 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 802.31 мкл, 30 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 5 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали, и сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии колонка: Phenomenex luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 17%-44%, 7 мин, получая гидрохлорид соединения **006**. ¹H ЯМР (400 МГц,

CD_3OD) $\delta = 8.11$ (д, $J = 0.8$ Гц, 1H), 7.76 - 7.59 (м, 2H), 7.35 - 7.20 (м, 2H), 6.97 (с, 1H), 5.73 - 5.50 (м, 1H), 5.15 - 4.94 (м, 5H), 4.44 - 4.29 (м, 2H), 4.27 - 4.10 (м, 2H), 4.06 - 3.81 (м, 3H), 3.50 - 3.42 (м, 1H), 2.97 - 2.58 (м, 3H), 2.57 - 2.31 (м, 6H), 2.30 - 2.08 (м, 5H); LCMS: (ESI) m/z : 604.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7



Стадия 1: Синтез соединения **007-2**

Соединение **007-1** (2.5 г, 10.68 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N -диметилформамид (25 мл) и добавляли N -хлорсукцинимид (1.57 г, 11.75 ммоль, 1.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 50°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 20 мл воды, и выпадал осадок. Осадок отфильтровывали, и фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. В сырой продукт добавляли 30 мл дихлорметана, и полученную смесь суспендировали при перемешивании 1 час. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали 10 мл*2 дихлорметана и упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **007-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 7.69 - 7.57$ (д, $J = 0.8$ Гц, 1H); LCMS: (ESI) m/z : 267.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения **007-3**

Соединение **007-2** (3.5 г, 13.04 ммоль, 1 экв.) и мочевины (7.83 г, 130.37 ммоль, 6.99

мл, 10 экв.) помещали в колбу. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 200°C в течение 1 часа. После окончания реакции твердую реакционную смесь суспендировали 1 час в 30 мл этилацетата. Осадок отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе досуха, затем суспендировали в 30 мл воды на 1 час и фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **007-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11.38 - 10.97 (м, 2H), 7.79 - 7.68 (д, J = 0.8Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения **007-4**

Соединение **007-3** (2 г, 6.81 ммоль, 1 экв.) добавляли в оксихлорид фосфора (20 мл) и добавляли диизопропилэтилендиамин (2.64 г, 20.44 ммоль, 3.56 мл, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 3 часов. После окончания реакции реакционный раствор напрямую упаривали, и остаток от упаривания медленно добавляли в 20 мл ледяной воды. Смесь экстрагировали 10 мл*2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 10 мл*2 насыщенного раствора хлорида аммония, затем промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **007-4**. LCMS: (ESI) m/z : 328.8 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **007-5**

Соединение **007-4** (1.7 г, 5.15 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл), и добавляли триэтиламин (1.56 г, 15.44 ммоль, 2.15 мл, 3 экв.) и соединение **001-1A** (1.31 г, 6.17 ммоль, 1.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали досуха на роторном испарителе, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0-1:1, петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **007-5**. LCMS: (ESI) m/z : 505.0 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения **007-6**

Соединение **007-5** (1.2 г, 2.37 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (12 мл) и безводный тетрагидрофуран (12 мл), и добавляли соединение **001-2A** (566.11 мг, 3.56 ммоль, 1.5 экв.), карбонат цезия (2.32 г, 7.11 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (26.59 мг, 237.06 мкмоль, 26.07 мкл, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 20 часов. После окончания реакции добавляли 20 мл воды в реакционный раствор, и полученную смесь экстрагировали 10 мл*2 этилацетата.

Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1 - 0:1, дихлорметан: метанол = 100:0 - 10:1, дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **007-6**. LCMS: (ESI) m/z : 628.2 [M+H]⁺.

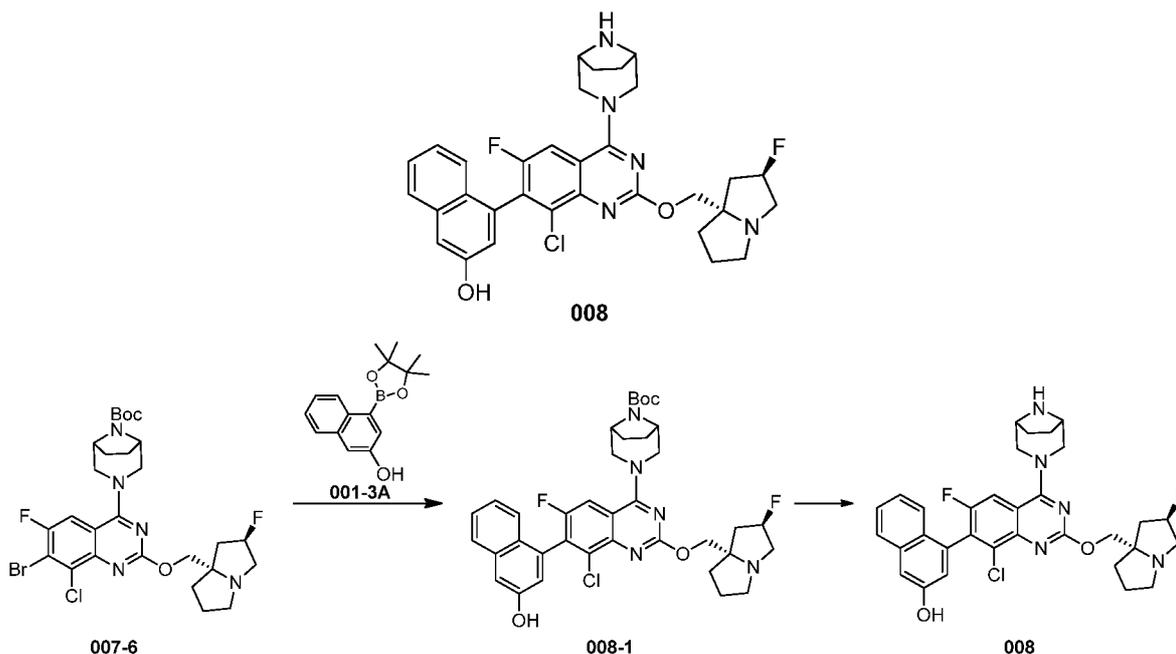
Стадия 6: Синтез соединения **007-7**

Соединение **007-6** (0.1 г, 159.00 мкмоль, 1 экв.) и соединение **004-1A** (59.55 мг, 190.80 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (50.56 мг, 477.00 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0.6 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (23.27 мг, 31.80 мкмоль, 0.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100 °С в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли 3 мл воды, и полученную смесь экстрагировали 3 мл*2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1-0:1, дихлорметан: метанол = 100:0-10:1, дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **007-7**. LCMS: (ESI) m/z : 816.3 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез гидрохлорида соединения **007**

Соединение **007-7** (90 мг, 112.73 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (0.5 мл) и безводный дихлорметан (3 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 3.5 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали и очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 5%-35%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **007**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7.83 - 7.77 (м, 1H), 7.32 - 7.20 (м, 1H), 7.12 - 6.96 (м, 1H), 5.67 - 5.46 (м, 1H), 4.81 - 4.60 (м, 4H), 4.30 - 4.20 (м, 2H), 3.99 - 3.85 (м, 4H), 3.55 - 3.42 (м, 2H), 2.79 - 2.57 (м, 2H), 2.52 - 2.44 (м, 1H), 2.41 - 2.29 (м, 2H), 2.22 - 2.02 (м, 5H); LCMS: (ESI) m/z : 616.2 [M+H]⁺.

Пример 8

Стадия 1: Синтез соединения **008-1**

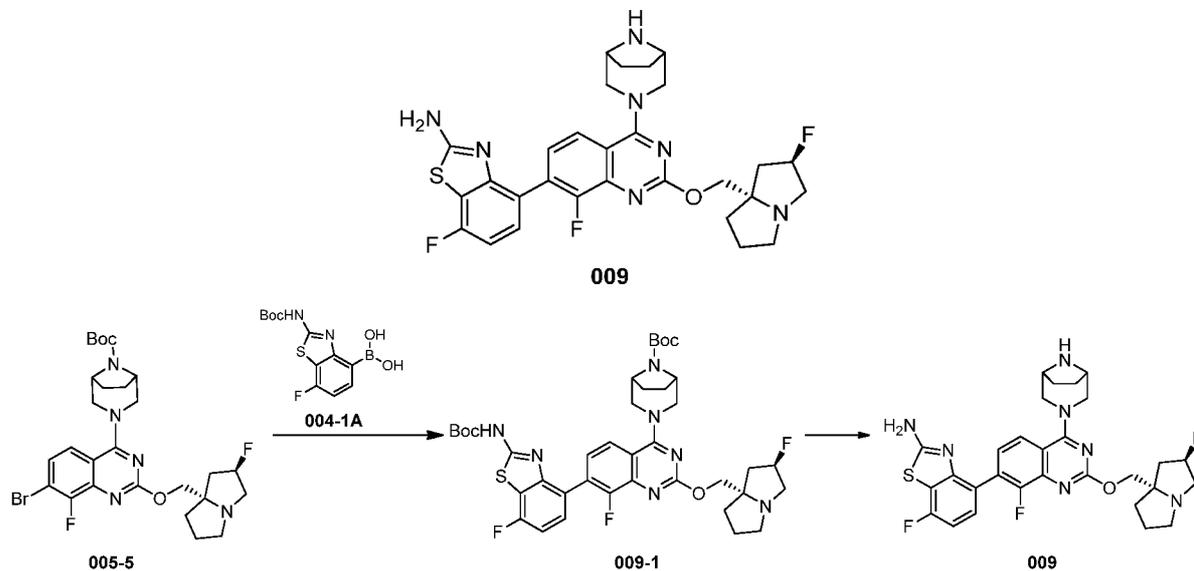
Соединение **007-6** (0.1 г, 159.00 мкмоль, 1 экв.) и соединение **001-3А** (64.43 мг, 238.50 мкмоль, 1.5 экв.) и карбонат натрия (33.70 мг, 318.00 мкмоль, 2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0.4 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид дихлорметан (12.98 мг, 15.90 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 3 мл этилацетата, промывали 2 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **008-1** в виде черной жидкости. LCMS: (ESI) m/z : 692.2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез гидрохлорида соединения **008**

Соединение **008-1** (70.00 мг, 101.13 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 2 часа при 20°C. Реакционный раствор упаривали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - ацетонитрил]; ацетонитрил %: 5%-35%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **008**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11.48 - 11.32 (м, 1H), 9.94 (д, J = 0.8 Гц, 1H), 9.76 - 9.60 (м, 1H), 7.92 (д, J = 0.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J = 0.8 Гц, 1H), 7.44 (т, J = 0.8 Гц, 1H), 7.30 (д, J = 0.4 Гц, 1H), 7.25 - 7.14 (м, 2H), 7.09 (д, J = 0.4 Гц, 1H), 5.68 - 5.43 (м,

1H), 4.71 - 4.57 (м, 2H), 4.48 (д, $J = 1.2$ Гц, 2H), 4.15 (с, 2H), 3.98-3.75 (м, 6H), 3.35 - 3.22 (м, 1H), 2.70 - 2.57 (м, 1H), 2.38 - 2.29 (м, 1H), 2.25 - 2.11 (м, 2H), 2.08 - 1.97 (м, 5H); LCMS: (ESI) m/z : 592.2 $[M+H]^+$.

Пример 9



Стадия 1: Синтез соединения **009-1**

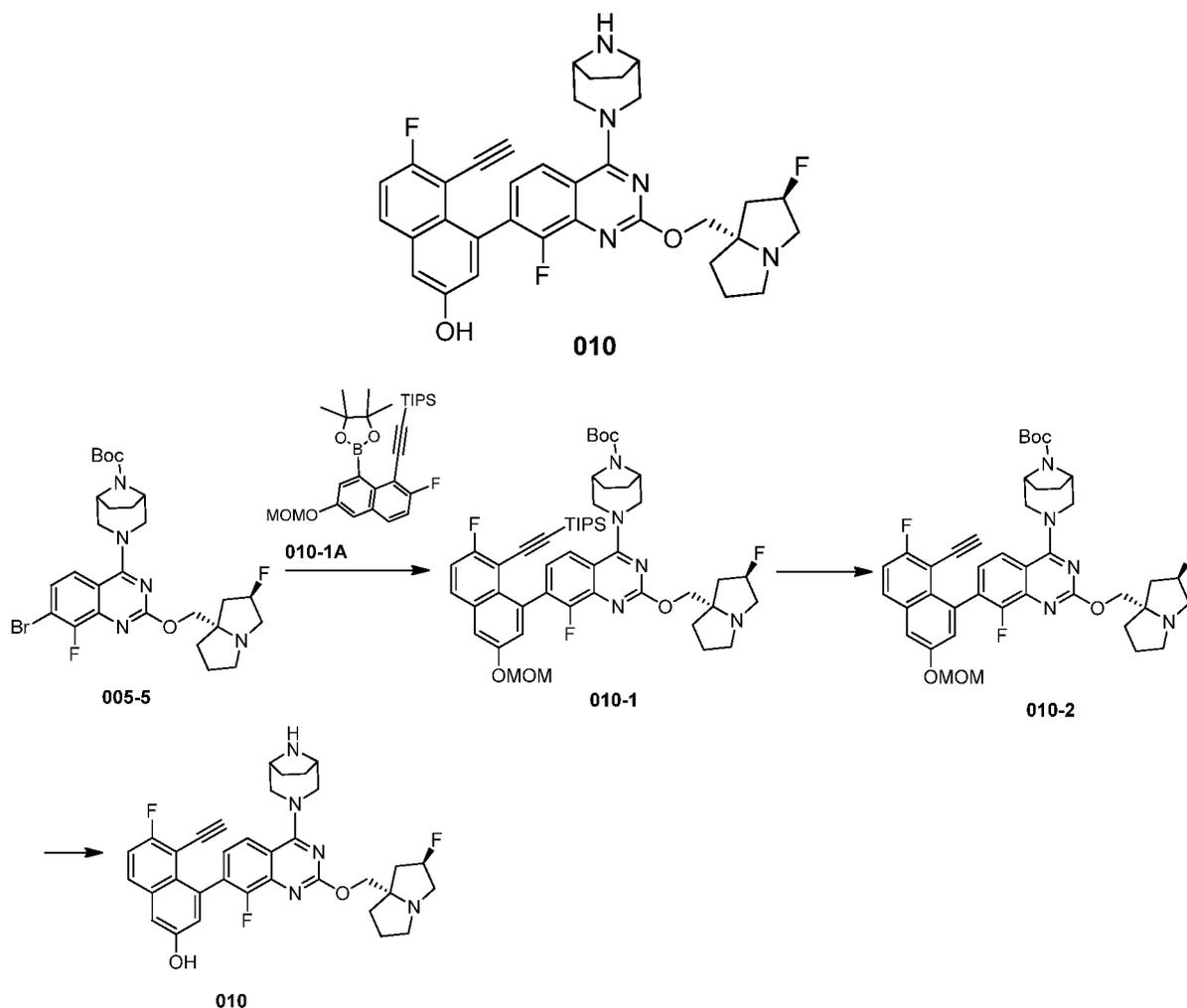
Соединение **005-5** (0.05 г, 84.11 мкмоль, 1 экв.) и соединение **004-1A** (31.50 мг, 100.93 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (26.74 мг, 252.32 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0.2 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (12.31 мг, 16.82 мкмоль, 0.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 2 часов. 3 мл воды добавляли в реакционный раствор, и полученную смесь экстрагировали 3 мл*2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **009-1**. LCMS: (ESI) m/z : 782.3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез гидрохлорида соединения **009**

Соединение **009-1** (60 мг, 76.74 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.6 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 2.5 часов. После окончания реакции реакционный раствор напрямую упаривали и очищали на препаративной колонке: Phenomenex luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ацетонитрил]; Ацетонитрил %: 12%-28%, 7 мин, получая гидрохлорид соединения **009**. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8.13$ (д, $J = 1.2$ Гц,

1H), 7.73 (т, $J = 0.8$ Гц, 1H), 7.66 - 7.57 (м, 1H), 7.28 (т, $J = 1.2$ Гц, 1H), 5.76 - 5.50 (м, 1H), 5.13 - 4.97 (м, 4H), 4.40 - 4.27 (м, 2H), 4.25 - 4.14 (м, 2H), 4.13 - 3.83 (м, 3H), 3.55 - 3.43 (м, 1H), 2.89 - 2.60 (м, 2H), 2.59-2.45 (м, 1H), 2.44 - 2.25 (м, 3H), 2.23 - 2.05 (м, 4H); LCMS: (ESI) m/z : 582.2 $[M+H]^+$.

Пример 10



Стадия 1: Синтез соединения **010-1**

Соединение **005-5** (0.2 г, 336.42 мкмоль, 1 экв.) и соединение **010-1A** (206.91 мг, 403.71 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (106.97 мг, 1.01 ммоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (1.5 мл) и воду (0.3 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (49.23 мг, 67.28 мкмоль, 0.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли 5 мл этилацетата в реакционный раствор. Смесь промывали 5 мл воды и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и

сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1-0:1, дихлорметан: метанол = 100:0-10:1), получая соединение **010-1**. LCMS: (ESI) m/z: 900.4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **010-2**

Соединение **010-1** (0.25 г, 277.73 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (5 мл) и добавляли тетраметиламмония фторид тетрагидрат (129.34 мг, 1.39 ммоль, 5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 50°C в течение 19 часов. После окончания реакции добавляли 5 мл этилацетата в реакционный раствор. Смесь промывали 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100*30мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 70%-90%, 8 мин), получая соединение **010-2**. LCMS: (ESI) m/z: 744.3 [M+H]⁺.

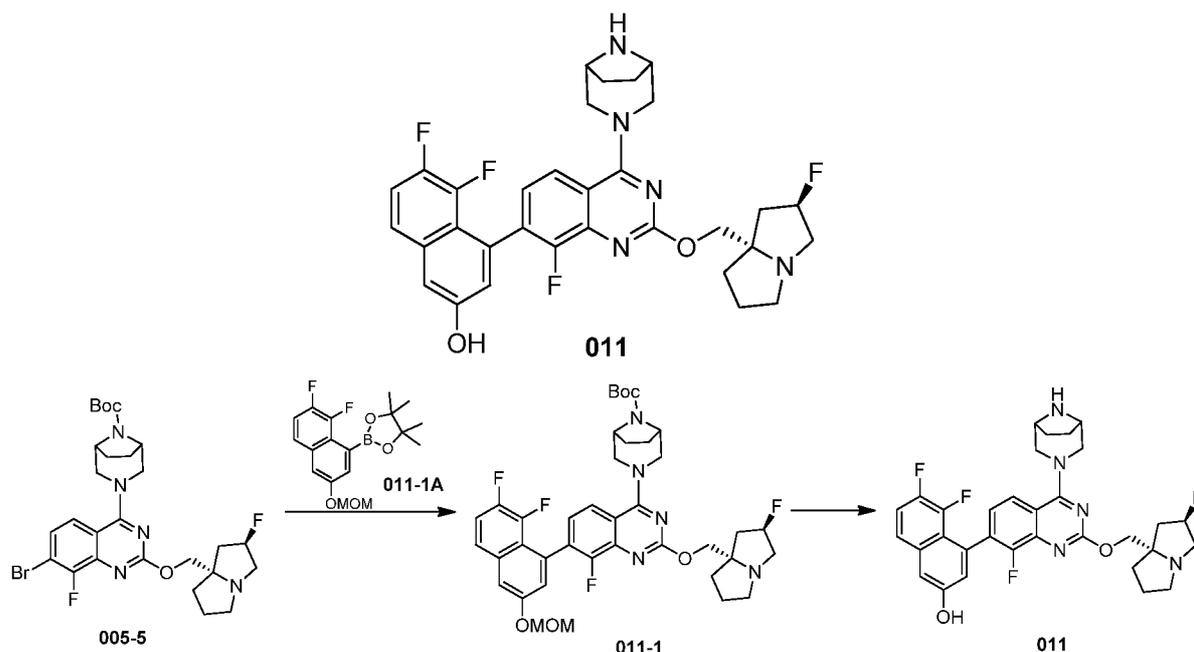
Стадия 3: Синтез гидрохлорида соединения **010**

Соединение **010-2** (0.03 г, 40.33 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (2 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 201.66 мкл, 20 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали в атмосфере азота. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2 мл*2) и упаривали на роторном испарителе досуха, получая гидрохлорид соединения **010**. LCMS: (ESI) m/z: 600.3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7.92 - 7.70 (м, 2H), 7.38 - 7.20 (м, 3H), 7.08 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 5.41-5.3 (м, 1H), 4.65 - 4.44 (м, 4H), 4.38 - 4.19 (м, 2H), 3.75 - 3.56 (м, 5H), 3.24 - 3.15 (м, 1H), 3.11 - 2.97 (м, 1H), 2.46 - 2.10 (м, 3H), 2.08 - 1.98 (м, 2H), 1.96 - 1.76 (м, 5H).

Стадия 4: Синтез соединения **010**

010 гидрохлорид добавляли в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, pH 8, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **010**.

Пример 11

Стадия 1: Синтез соединения **011-1**

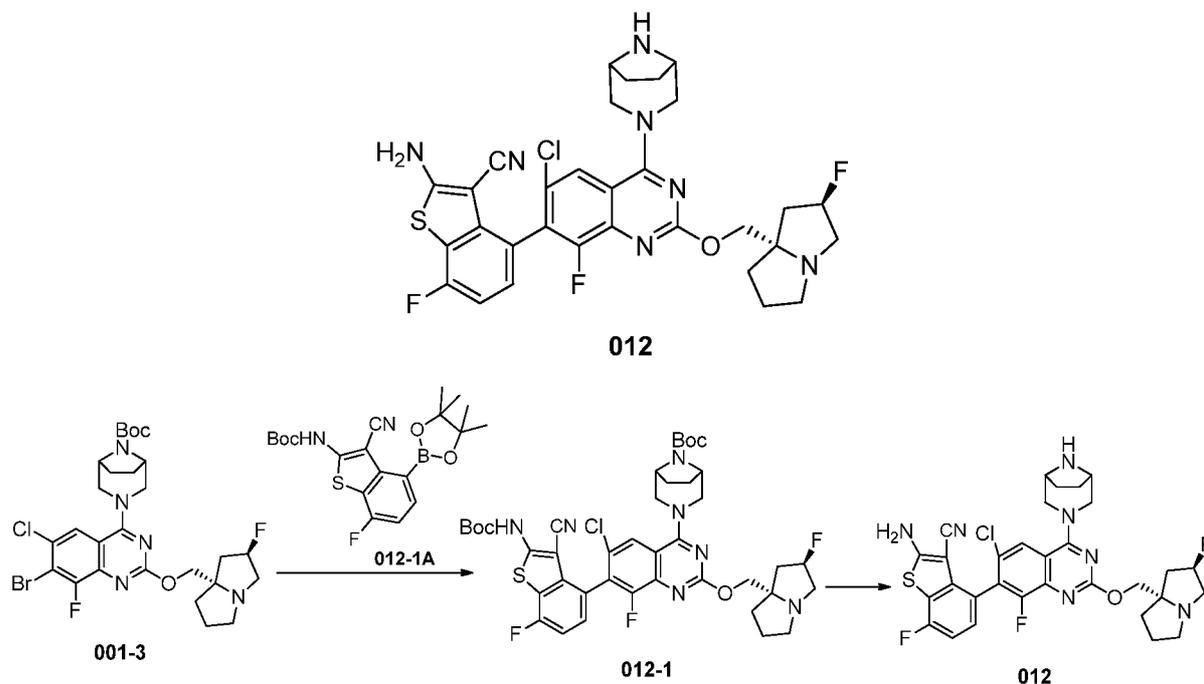
Соединение **005-5** (0.1 г, 168.21 мкмоль, 1 экв.) и соединение **011-1A** (70.68 мг, 201.85 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (53.49 мг, 504.63 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0.2 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (12.31 мг, 16.82 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 1.5 часов. После окончания реакции добавляли 5 мл этилацетата в реакционный раствор. Смесь промывали 10 мл воды, 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **011-1**. LCMS: (ESI) m/z : 738.2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез гидрохлорида соединения **011**

Соединение **011-1** (0.15 г, 203.31 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (5 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 508.28 мкл, 10 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 3 часов. Выпал твердый осадок. Реакционный раствор фильтровали в атмосфере азота и промывали осадок на фильтре 3 мл*2 ацетонитрила. Сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10%-30%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **011**. LCMS: (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8.12 (д, J =

8.8 Гц, 1H), 7.70 - 7.58 (м, 2H), 7.46 - 7.33 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 5.66-5.54 (м, 1H), 5.19 - 4.89 (м, 5H), 4.36 - 4.02 (м, 5H), 4.00 - 3.84 (м, 2H), 3.53 - 3.32 (м, 1H), 2.76 - 2.58 (м, 1H), 2.55-2.47 (м, 1H), 2.42 - 2.30 (м, 2H), 2.29-2.26 (м, 1H), 2.25 - 2.12 (м, 4H).

Пример 12



Стадия 1: Синтез соединения **012-1**

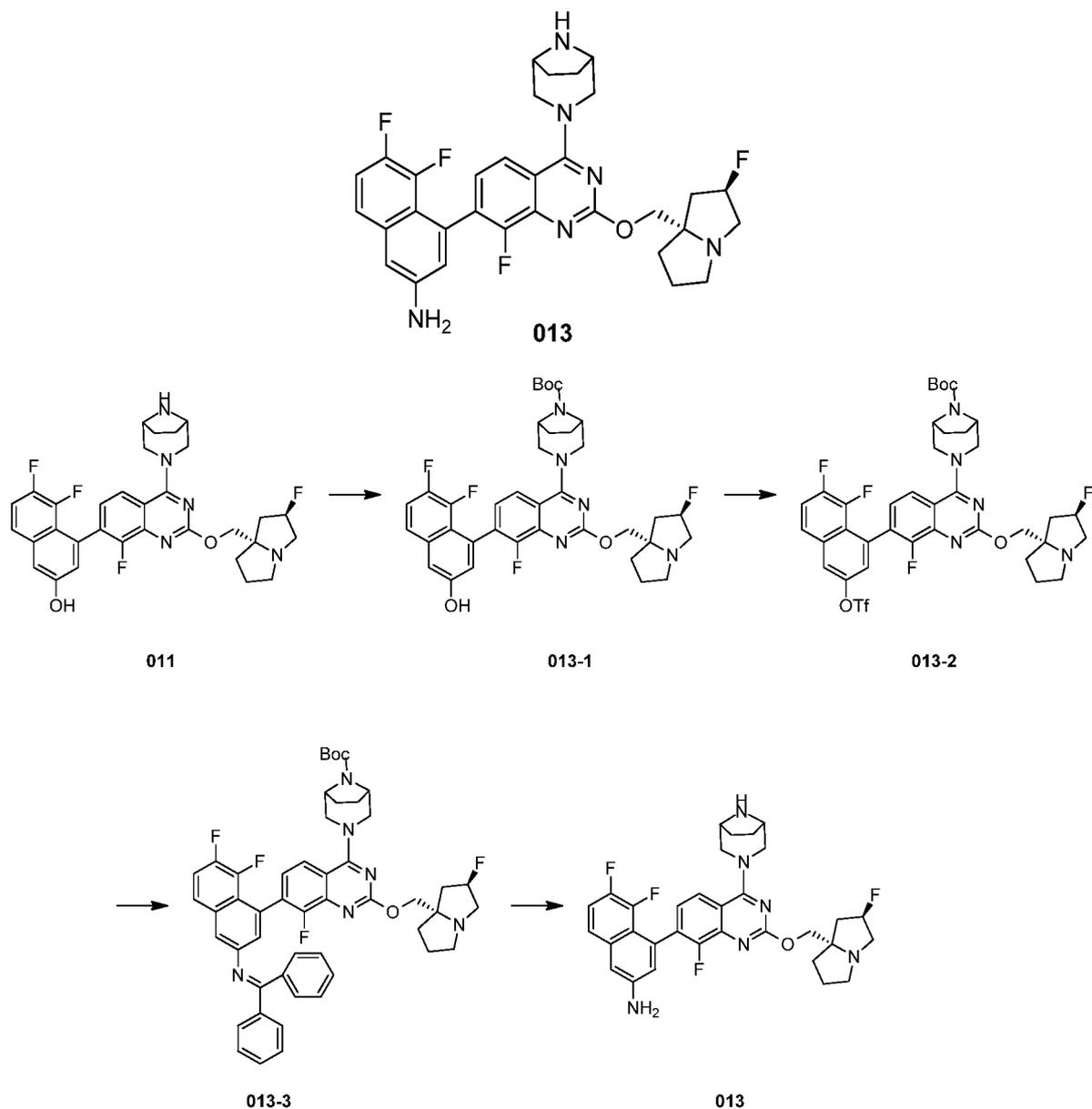
Соединение **001-3** (100 мг, 159.00 мкмоль, 1 экв.) и соединение **012-1A** (79.81 мг, 190.80 мкмоль, 1.2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0.6 мл), затем добавляли 4-(ди-трет-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилин (8.44 мг, 31.80 мкмоль, 0.2 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (14.56 мг, 15.90 мкмоль, 0.1 экв.) и карбонат калия (65.93 мг, 477.00 мкмоль, 3 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Смесь перемешивали 15 часов на масляной бане при 95°C. После окончания реакции сырой продукт выделяли на препаративной колонке: Welch Xtimate C18 100*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 50%-70%, 5.5 мин, получая соединение **012-1**. LCMS: (ESI) m/z : 840.5 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез формиата соединения **012**

Соединение **012-1** (20 мг, 23.80 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (3 мл), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт выделяли на препаративной колонке: Phenomenex C18 150*40 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 6%-36%, 10 мин, получая

формат соединения **012**. LCMS: (ESI) m/z : 640.5 $[M+H]^+$.

Пример 13



Стадия 1: Синтез соединения **013-1**

Соединение **011** гидрохлорид (0.4 г, 600.12 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (4 мл), и добавляли диизопропилэтилендиамин (387.80 мг, 3.00 ммоль, 522.64 мкл, 5 экв.) и ди-трет-бутил дикарбонат (157.17 мг, 720.14 мкмоль, 165.44 мкл, 1.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 1 час при 25°C. После окончания реакции добавляли 10 мл воды и 20 мл дихлорметана, и затем добавляли 1М соляную кислоту, доводя рН водной фазы примерно до 2. Водную фазу экстрагировали один раз 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, промывали один раз 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **013-1**. LCMS: (ESI) m/z: 694.6 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **013-2**

Соединение **013-1** (0.4 г, 547.80 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл), и добавляли диизопропилэтилендиамин (24.80 мг, 3.29 ммоль, 572.50 мкл, 6 экв.). Добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (463.67 мг, 1.64 ммоль, 271.15 мкл, 3 экв.) при 0°C, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли 10 мл воды в реакционный раствор и полученную смесь перемешивали 10 минут. Затем смесь оставляли отстаиваться, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-60%), получая соединение **013-2**. LCMS: (ESI) m/z: 826.4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **013-3**

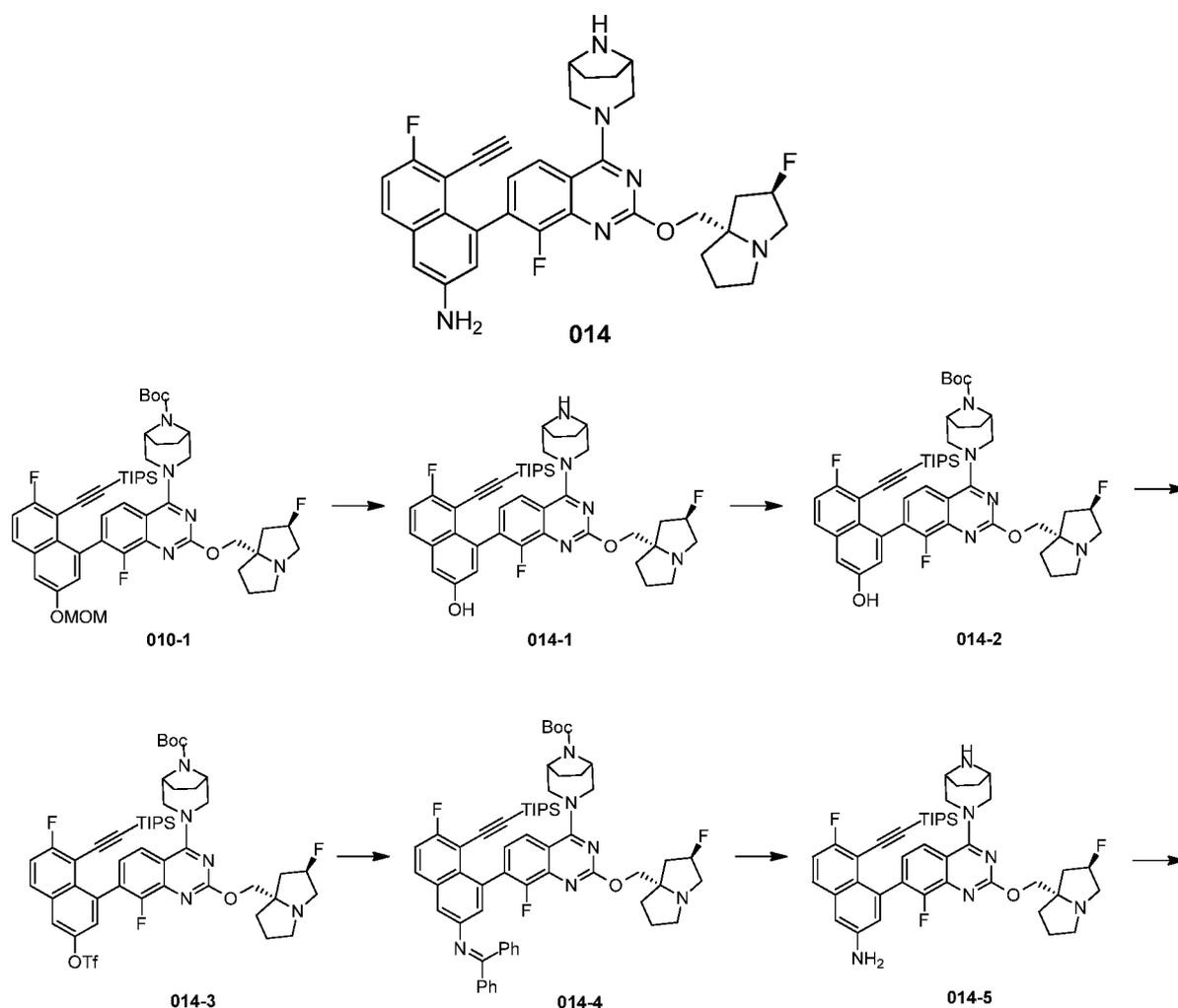
Соединение **013-2** (0.2 г, 231.95 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный толуол (6 мл), и добавляли бензофенон имин (84.07 мг, 463.90 мкмоль, 77.85 мкл, 2 экв.), карбонат цезия (226.72 мг, 695.85 мкмоль, 3 экв.) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантан (26.84 мг, 46.39 мкмоль, 0.2 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (21.24 мг, 23.20 мкмоль, 0.1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После окончания реакции добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата. Смесь перемешивали 5 мин, и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-80%), получая соединение **013-3**. LCMS: (ESI) m/z: 857.6 [M+H]⁺.

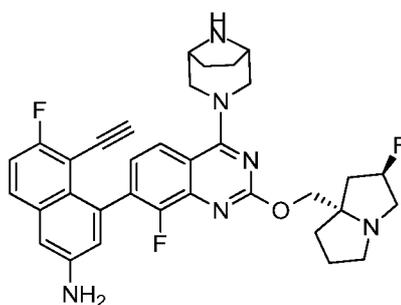
Стадия 4: Синтез гидрохлорида соединения **013**

Соединение **013-3** (0.14 г, 163.37 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (3 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 408.43 мкл, 10 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. Выпадал твердый

осадок. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали 5 мл ацетонитрила. Сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонок: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10%-40%, 8 мин), получая соединение **013** гидрохлорид. LCMS: (ESI) m/z : 593.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.19-8.11 (м, 2H), 8.00 (дд, $J = 8.57, 4.20$ Гц, 1H), 7.76-7.66 (м, 2H), 7.59 (т, $J = 2.00$ Гц, 1H), 5.68-5.55 (м, 1H), 5.17-5.00 (м, 2H), 5.00-4.91 (м, 2H), 4.34 (с, 2H), 4.28- 4.10 (м, 2H), 4.09-3.84 (м, 3H), 3.58-3.39 (м, 1H), 2.59-2.86 (м, 2H), 2.56-2.47 (м, 1H), 2.43-2.33 (м, 2H), 2.33-2.12 (м, 5H).

Пример 14





014

Стадия 1: Синтез гидрохлорида соединения **014-1**

Соединение **010-1** (250 мг, 277.73 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (8 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 2.08 мл, 30 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Выпадал твердый осадок. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат промывали 5 мл ацетонитрила, затем 10 мл метанола использовали для растворения осадка на фильтре. Раствор упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид соединения **014-1**. LCMS: (ESI) m/z : 756.7 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11.22 (ушир.д, $J = 13.64$ Гц, 1H), 9.93 (ушир.д, $J = 9.12$ Гц, 1H), 9.56 (ушир.с, 1H), 7.98 (дд, $J = 9.00, 6.00$ Гц, 1H), 7.87 (ушир.д, $J = 8.64$ Гц, 1H), 7.53-7.35 (м, 2H), 7.10-7.04 (м, 1H), 5.68-5.46 (м, 1H), 4.74-4.44 (м, 3H), 4.22-4.11 (м, 3H), 4.01-3.84 (м, 2H), 3.80-3.79 (м, 1H), 3.74-3.62 (м, 1H), 3.31 (ушир.с, 1H), 3.16 (с, 3H), 2.46-1.88 (м, 8H), 0.80 (дд, $J = 16.64, 7.38$ Гц, 18H), 0.51-0.45 (м, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения **014-2**

Соединение **014-1** гидрохлорид (200 мг, 264.56 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл) и диизопропилэтилендиамин (170.96 мг, 1.32 ммоль, 230.40 мкл, 5 экв.), и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (57.74 мг, 264.56 мкмоль, 60.78 мкл, 1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли 5 мл воды и 10 мл дихлорметана, и затем добавляли 1М соляную кислоту, доводя рН водной фазы примерно до 2. Водную фазу экстрагировали один раз 5 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **014-2**. LCMS: (ESI) m/z : 856.4 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **014-3**

Соединение **014-2** (220 мг, 256.98 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный

дихлорметан (10 мл) и добавляли диизопропилэтилендиамин (199.28 мг, 1.54 ммоль, 268.57 мкл, 6 экв.). Ангидрид трифторметансульфокислоты (217.51 мг, 770.94 мкмоль, 127.20 мкл, 3 экв.) добавляли при 0°C. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли 10 мл воды. Смесь перемешивали 10 мин и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 10 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-60%), получая соединение **014-3**. LCMS: (ESI) m/z: 988.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **014-4**

Соединение **014-3** (140 мг, 141.68 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный толуол (2.8 мл), и добавляли бензофенон имин (51.35 мг, 283.35 мкмоль, 47.55 мкл, 2 экв.), карбонат цезия (138.48 мг, 425.03 мкмоль, 3 экв.), и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантан (16.40 мг, 28.34 мкмоль, 0.2 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (12.97 мг, 14.17 мкмоль, 0.1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После окончания реакции добавляли 10 мл воды и 10 мл этилацетата, полученную смесь перемешивали 5 мин и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-60%), получая соединение **014-4**. LCMS: (ESI) m/z: 1019.5 [M+H]⁺.

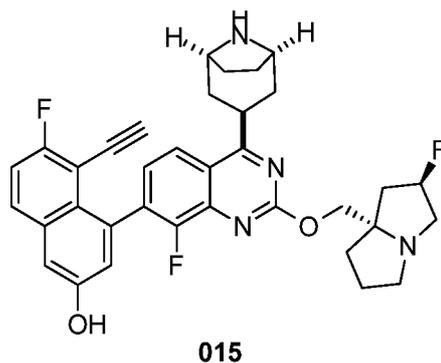
Стадия 5: Синтез гидрохлорида соединения **014-5**

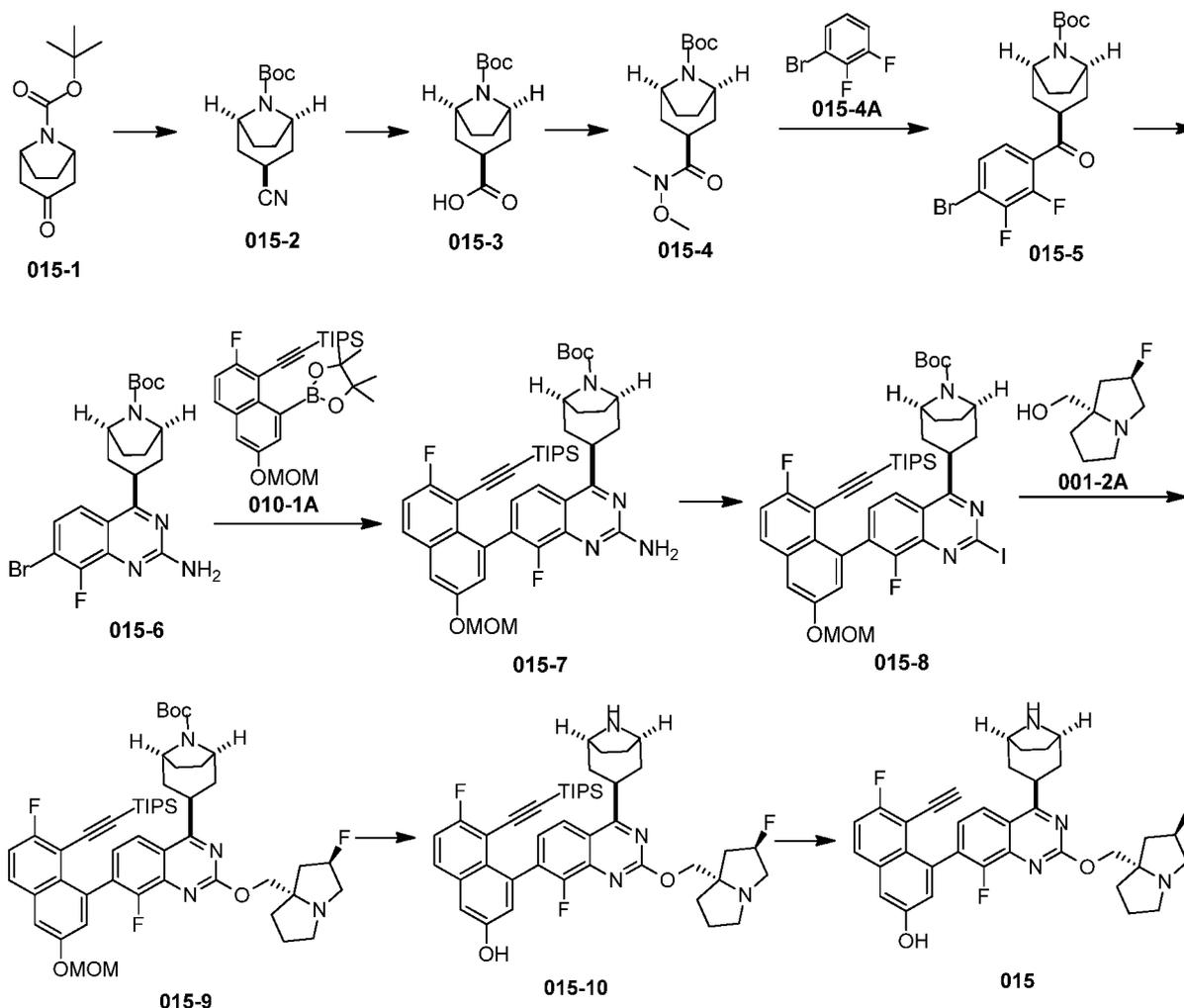
Соединение **014-4** (100 мг, 98.10 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (2.5 мл) и добавляли раствор хлороводорода в диоксане (8 M, 245.26 мкл, 20 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали 3 мл ацетонитрила. Затем использовали 5 мл метанола для растворения осадка на фильтре. Раствор упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид соединения **014-5**. LCMS: (ESI) m/z: 755.4 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения 014

Соединение **014-5** гидрохлорид (65 мг, 78.51 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформаид (1 мл), и добавляли безводный карбонат калия (70 мг, 506.49 мкмоль, 6.45 экв.) и фторид цезия (40 мг, 263.33 мкмоль, 3.35 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 60°C в течение 3 часов. После окончания реакции реакционный раствор развели добавлением 10 мл этилацетата и фильтровали. Маточный раствор промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 1%-40%, 8 мин), и нужные фракции экстрагировали петролейным эфиром (10 мл*3). Водную фазу доводили до pH примерно 9 добавлением аммиака по каплям и экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Органическую фазу собирали и упаривали при пониженном давлении, получая соединение **014**. LCMS: (ESI) m/z: 599.3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7.79-7.66 (м, 2H), 7.26-7.17 (м, 2H), 7.14 (д, J = 2.38 Гц, 1H), 7.02 (д, J = 2.26 Гц, 1H), 5.38-5.23 (м, 1H), 4.50 (ушир.т, J = 11.56 Гц, 2H), 4.33-4.16 (м, 2H), 3.68-3.55 (м, 4H), 3.27-3.17 (м, 3H), 3.14 (д, J = 9.00 Гц, 1H), 3.07-2.97 (м, 1H), 2.41-2.12 (м, 3H), 2.05-1.94 (м, 2H), 1.86 (ушир.с, 5H).

Пример 15





Стадия 1: Синтез соединения **015-2**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-1** (30 г, 133.17 ммоль, 1 экв.), диметилловый эфир этиленгликоля (900 мл) и этанол (19.5 мл). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота и добавляли трет-бутоксид калия (60.00 г, 534.71 ммоль, 4.02 экв.) и п-толуолсульфонил изонитрил (51.99 г, 266.29 ммоль, 2.00 экв.). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали 12 часов. После окончания реакции добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (500 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл*3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-50%), получая соединение **015-2**. LCMS: (ESI) m/z: 137.0 [M+H-Boc]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.28-4.26 (м, 2H), 3.01-2.94 (м, 1H), 2.05-2.02 (м, 4H), 1.88-1.86 (м, 2H), 1.62-1.59 (м, 2H), 1.48-1.46 (м, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **015-3**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-2** (16 г, 67.71 ммоль, 1 экв.), этанол (240 мл) и воду (240 мл). Добавляли гидроксид калия (22.79 г, 406.25 ммоль, 6 экв.), полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали 12 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до 0°C и доводили pH примерно до 3 соляной кислотой (1н.). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (500 мл*3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **015-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.90-8.12 (м, 1H), 4.30-4.22 (м, 2H), 2.86-2.82 (м, 1H), 2.00-1.98 (м, 2H), 1.78-1.77 (м, 2H), 1.75-1.74 (м, 2H), 1.66-1.64 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **015-4**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-3** (17 г, 66.59 ммоль, 1 экв.), триэтиламин (13.48 г, 133.17 ммоль, 18.54 мл, 2 экв.) и дихлорметан (170 мл). Добавляли карбонил диимидазол (12.96 г, 79.90 ммоль, 1.2 экв.) и N-метил-N-метоксиамин гидрохлорид (9.74 г, 99.88 ммоль, 1.5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли воду (200 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл*2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-50%), получая соединение **015-4**. LCMS: (ESI) m/z: 321.0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.31-4.21 (м, 2H), 3.74-3.71 (м, 3H), 3.26-3.21 (м, 1H), 3.16 (с, 3H), 2.01-1.96 (м, 4H), 1.93-1.84 (м, 2H), 1.68-1.66 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез соединения **015-5**

В реакционную колбу загружали соединение **015-4A** (12.08 г, 62.60 ммоль, 7.02 мл, 1.33 экв.) и тетрагидрофуран (420 мл). Смесь охлаждали до -70°C в атмосфере азота и добавляли диизопропиламид лития (2 М, 31.20 мл, 1.33 экв.). Смесь перемешивали 1 час при -70°C. Раствор соединения **015-4** (14 г, 46.92 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (14 мл) добавляли при -60 ~ -70°C. Смесь перемешивали еще 0.5 часа. После окончания реакции реакционный раствор гасили, выливая в насыщенный водный раствор хлорида аммония (400 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл*2). Объединенные органические

фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-15%), получая соединение **015-5**. LCMS: (ESI) m/z: 451.9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.45-7.39 (м, 2H), 4.37-4.27 (м, 2H), 3.62-3.56 (м, 1H), 2.07-2.04 (м, 2H), 1.88-1.85 (м, 2H), 1.77-1.75 (м, 4H), 1.48-1.47 (м, 9H).

Стадия 5: Синтез соединения **015-6**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-5** (4 г, 9.30 ммоль, 1 экв.), гуанидин гидрохлорид (1.78 г, 18.59 ммоль, 3.26 мкл, 2 экв., HCl), карбонат цезия (6.06 г, 18.59 ммоль, 2 экв.) и N-метилпирролидон (40 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл) и наблюдали нерастворимый желтый осадок. Смесь смешивали с этилацетатом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая твердое желтое вещество (2.5 г). Фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл*2), и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-15%). Этот продукт объединяли с осадком на фильтре, получая соединение **015-6**. LCMS: (ESI) m/z: 451.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.58-7.56 (м, 1H), 7.36-7.32 (м, 1H), 5.47 (с, 2H), 4.43-4.33 (м, 2H), 3.96-3.89 (м, 1H), 2.29-2.13 (м, 4H), 1.91-1.87 (м, 2H), 1.71-1.67 (м, 2H), 1.51 (с, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения **015-7**

Соединение **016-6** (1.2 г, 2.66 ммоль, 1 экв.), соединение **010-1A** (1.50 г, 2.92 ммоль, 1.1 экв.) и безводный фосфат калия (1.13 г, 5.32 ммоль, 2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2.5 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) хлорид (191.60 мг, 265.88 мкмоль, 0.1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100° C в течение 3 часов. После окончания реакции смесь выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали три раза этилацетатом (10 мл*3). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали

методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 50/1~0/1), получая продукт. Полученный продукт суспендировали в смеси петролейный эфир/метил-трет-бутиловый эфир = 5/1 (15 мл) 30 минут и фильтровали. Твердый осадок собирали, получая соединение **015-7**. LCMS: (ESI) m/z: 757.4 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения **015-8**

В реакционную колбу загружали соединение **015-7** (600 мг, 792.61 мкмоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (12 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Йодид меди (150.95 мг, 792.61 мкмоль, 1 экв.), изоамилнитрит (278.56 мг, 2.38 ммоль, 320.19 мкл, 3 экв.) и диодметан (1.06 г, 3.96 ммоль, 319.71 мкл, 5 экв.) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали 3 часа. После окончания реакции реакционный раствор упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-30%), получая соединение **015-8**. LCMS: (ESI) m/z: 868.2 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез соединения **015-9**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-8** (377 мг, 434.39 мкмоль, 1 экв.), соединение **001-2A** (207.47 мг, 1.30 ммоль, 3 экв.), 4A молекулярные сита (300 мг, 434.39 мкмоль, 1 экв.) и диоксан (8 мл). Добавляли карбонат цезия (424.60 мг, 1.30 ммоль, 3 экв.) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) хлорид (31.30 мг, 43.44 мкмоль, 0.1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали 4 часа. После окончания реакции смесь упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = 0-100%), получая соединение **015-9**. LCMS: (ESI) m/z: 899.4 [M+H]⁺.

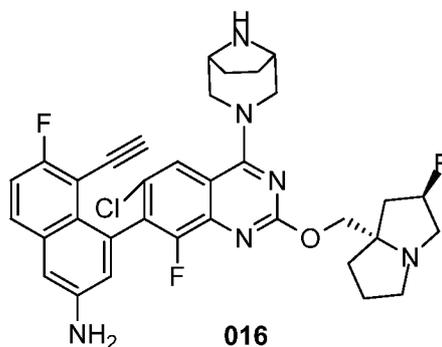
Стадия 9: Синтез соединения **015-10**

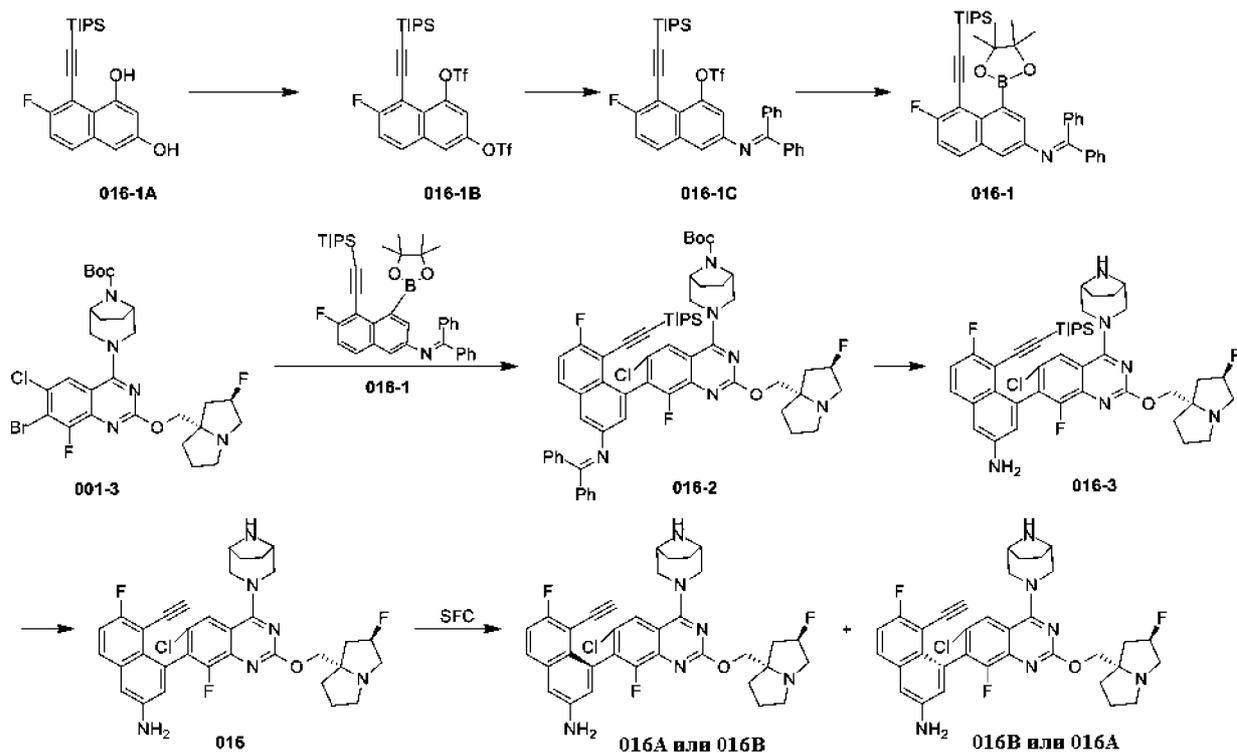
В реакционную колбу добавляли соединение **015-9** (247 мг, 274.70 мкмоль, 1 экв.) и ацетонитрил (2.5 мл). Раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 2.06 мл, 30 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. После окончания реакции pH доводили примерно до 10 аммиаком. Смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл*3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырое соединение **015-10**. LCMS: (ESI) m/z: 755.4 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез гидрохлорида соединения **015**

В реакционную колбу добавляли соединение **015-10** (50 мг, 66.23 мкмоль, 1 экв.) и N,N-диметилформаид (1 мл). Карбонат калия (91.53 мг, 662.26 мкмоль, 10 экв.) и фторид цезия (50.30 мг, 331.13 мкмоль, 12.21 мкл, 5 экв.) добавляли. Смесь нагревали до 65°C в течение 3 часов. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл*3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10%-35%, 8 мин), получая соединение **015** гидрохлорид. LCMS: (ESI) m/z: 599.3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.14-8.11 (м, 1H), 7.87-7.84 (м, 1H), 7.49-7.48 (м, 1H), 7.34-7.29 (м, 2H), 7.09-7.08 (м, 1H), 5.38-5.24 (д, J = 54 Гц, 1H), 4.38-4.29 (м, 3H), 4.13 (с, 2H), 3.25-3.20 (м, 2H), 3.14-3.13 (м, 1H), 3.06-3.00 (м, 1H), 2.51-2.43 (м, 1H), 2.40-2.31 (м, 3H), 2.30-2.22 (м, 3H), 2.18-2.14 (м, 1H), 2.12-2.05 (м, 2H), 2.03-1.97 (м, 2H), 1.92 (с, 2H).

Пример 16





Стадия 1: Синтез соединения **016-1B**

В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **016-1A** (2 г, 5.58 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (40 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (4.33 г, 33.47 ммоль, 5.83 мл, 6 экв.). Ангидрид трифторметансульфокислоты (6.30 г, 22.31 ммоль, 3.68 мл, 4 экв.) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **016-1B**.

Стадия 2: Синтез соединения **016-1C**

В реакционную колбу добавляли соединение **016-1B** (3.2 г, 5.14 ммоль, 1 экв.), дифенилимин (1.86 г, 10.28 ммоль, 1.72 мл, 2 экв.) и безводный толуол (64 мл), затем добавляли карбонат цезия (5.02 г, 15.42 ммоль, 3 экв.) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантан (594.75 мг, 1.03 ммоль, 0.2 экв.) в атмосфере азота. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (470.62 мг, 513.94 мкмоль, 0.1 экв.), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный

раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **016-1C**. LCMS: (ESI) $m/z = 654.2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7.83~7.78 (м, 5 H), 7.60~7.49 (м, 9 H), 1.20~1.16 (м, 21 H).

Стадия 3: Синтез соединения **016-1**

Соединение **016-1C** (2.4 г, 3.67 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборон (1.86 г, 7.34 ммоль, 2 экв.), и ацетат калия (1.08 г, 11.01 ммоль, 3 экв.) растворяли в безводном толуоле (48 мл) и добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (537.20 мг, 734.17 мкмоль, 0.2 экв.). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 часов. После окончания реакции смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **016-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 632.3 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7.80 - 7.87 (м, 1 H), 7.68 - 7.74 (м, 2 H), 7.55 - 7.62 (м, 1 H), 7.47 - 7.53 (м, 2 H), 7.39 - 7.47 (м, 1 H), 7.27 - 7.35 (м, 4 H), 7.18 - 7.23 (м, 2 H), 7.10 - 7.15 (м, 1 H), 1.26 (с, 12 H), 1.07 - 1.15 (м, 21 H).

Стадия 4: Синтез соединения **016-2**

Соединение **001-3** (0.15 г, 238.50 мкмоль, 1 экв.) и соединение **016-1** (225.99 мг, 357.75 мкмоль, 1.5 экв.) и фосфат калия (151.88 мг, 715.50 мкмоль, 3 экв.) добавляли в толуол (4 мл) и воду (1 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли [(бис(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)палладий(II) хлорид (15.95 мг, 23.85 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 1.5 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл этилацетата и 10 мл воды. Смесь оставляли отстаиваться, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:0~60:40, добавляли в этилацетат триэтиламин в количестве 5 частей на тысячу), получая соединение **016-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 1053.6 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7.83 (дд, $J = 9.2, 5.6$ Гц, 1H), 7.77-7.71 (м, 3H), 7.55-7.48 (м, 1H), 7.47-7.40 (м, 2H), 7.38-7.24 (м, 5H), 7.17-7.12 (м, 2H), 6.81 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 5.30-5.23 (м, 1H), 4.73 (ушир.т, $J = 14.0$ Гц, 1H), 4.44-4.33 (м, 2H), 4.30-4.22 (м, 1H), 4.19-4.04 (м, 3H), 3.76 (с, 1H), 3.37-3.16 (м, 4H), 3.06-2.97 (м, 1H), 2.34-1.82 (м, 9H), 1.52 (с, 9H), 0.95-0.81 (м, 18H), 0.61 - 0.43 (м, 3H).

Стадия 5: Синтез соединения **016-3**

Соединение **016-2** (0.15 г, 142.35 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор хлороводорода в метаноле (4 М, 4 мл, 112.40 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 15°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха при пониженном давлении, и затем полученный остаток очищали, суспендируя в 4 мл этилацетата в течение ночи, после чего фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме, получая соединение **016-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 789.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения **016**

Соединение **016-3** (0.1 г, 115.96 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N -диметилформамид (1 мл) и добавляли карбонат калия (256.42 мг, 1.86 ммоль, 16 экв.) и фторид цезия (2.84 мг, 347.88 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали 10 мл этилацетата. затем маточный раствор промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по следующей методике: колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 1%-40%, 8 минут. Целевую фракцию доводили до рН примерно 8, добавляя по каплям раствор аммиака, и затем упаривали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Полученный остаток экстрагировали два раза по 20 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая продукт **016**. Полученный продукт очищали на колонке методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC): DAICEL CHIRALPAK IC(250мм*30мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0.1% аммиак-изопропанол]; изопропанол %: 60%-60%, 16 мин, и затем упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя, получая соединение **016A** и соединение **016B**.

Соединение **016А** анализировали и охарактеризовывали следующим образом:

Анализ методом SFC:

Колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, 50×4.6мм внутренний диаметр; подвижная фаза: А (СО₂) и В (ИПС с 0.1% изопропиламин); градиент: В% = 5~50% в течение 5 мин; скорость потока: 4.0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124.14 бар, Rt = 1.13 мин, избыток хирального изомера 100%.

LCMS: (ESI) m/z = 633.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7.81 (с, 1H), 7.73 (дд, J = 8.8, 5.6 Гц, 1H), 7.23 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 7.17 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 5.24-5.42 (м, 1H), 4.54 (д, J = 12.8 Гц, 1H), 4.43 (д, J = 12.8 Гц, 1H), 4.33 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 4.23 (д, J = 10.8 Гц, 1H), 3.73-3.66 (м, 3H), 3.60 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 3.35-3.23 (м, 3H), 3.21-3.19 (м, 1H), 3.10-3.02 (м, 1H), 2.44-2.13 (м, 3H), 2.06-1.98 (м, 2H), 1.94-1.81 (м, 5 H).

Соединение **016В** анализировали и охарактеризовывали следующим образом:

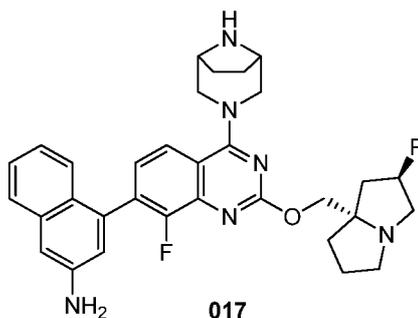
Анализ методом SFC:

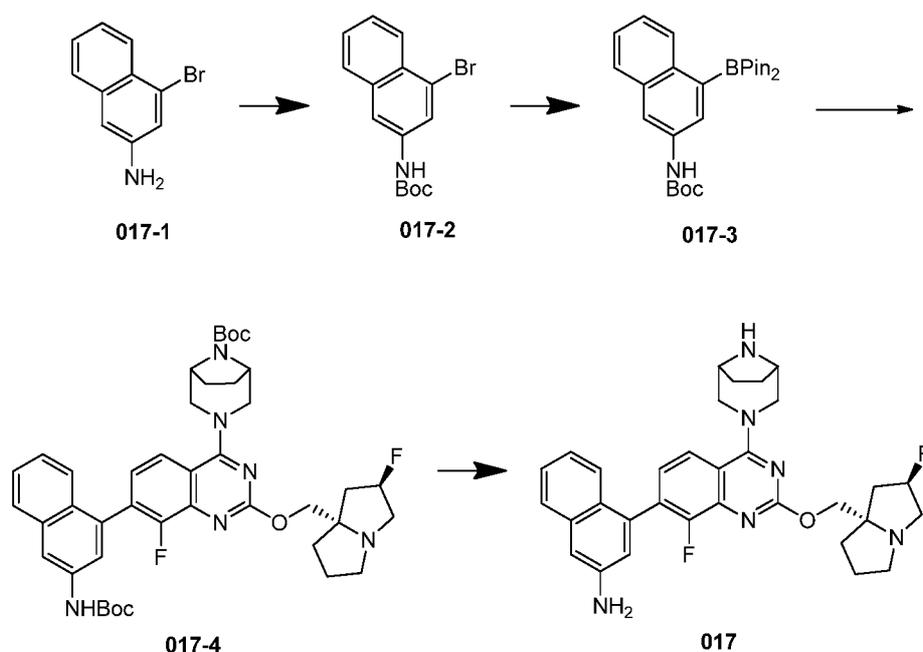
Колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, 50×4.6мм внутренний диаметр; подвижная фаза: А (СО₂) и В (ИПС с 0.1% изопропиламин); градиент: В% = 5~50% в течение 5 мин; скорость потока: 4.0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124.14 бар, Rt = 2.20 мин, избыток хирального изомера 97.76%.

LCMS: (ESI) m/z = 633.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7.80 (с, 1H), 7.73 (дд, J = 8.8, 6.0 Гц, 1H), 7.23 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.17 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 5.39-5.25 (м, 1H), 4.54-4.40 (м, 2H), 4.26 (дд, J = 23.2 Гц, 10.4 Гц, 2H), 3.70-3.59 (м, 4H), 3.29-3.19 (м, 4H), 3.08-3.01 (м, 1H), 2.40-2.13 (м, 3H), 2.06 - 1.96 (м, 2 H), 1.92-1.82 (м, 5 H).

Пример 17





Стадия 1: Синтез соединения **017-2**

Соединение **017-1** (0.27 г, 1.22 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и медленно добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (318.41 мг, 1.46 ммоль, 335.16 мкл, 1.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 12 часов. После окончания реакции смесь напрямую упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1 -5:1), получая соединение **017-2**.

Стадия 2: Синтез соединения **017-3**

Соединение **017-2** (0.35 г, 1.09 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)диборон (413.78 мг, 1.63 ммоль, 1.5 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) дихлорид (79.48 мг, 108.63 мкмоль, 0.1 экв.) и ацетат калия (159.92 мг, 1.63 ммоль, 1.5 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 16 часов. После окончания реакции смесь напрямую упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 50:1 -20:1), получая соединение **017-3**.

Стадия 3: Синтез соединения **017-4**

Соединение **017-3** (100 мг, 270.81 мкмоль, 1 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) дихлорид (19.82 мг, 27.08 мкмоль, 0.1 экв.), карбонат калия (74.86 мг, 541.62 мкмоль, 2 экв.) и соединение 005-5 (160.99 мг, 270.81 мкмоль, 1 экв.) растворяли в

Стадия 1: Синтез соединения 018-2

В атмосфере азота соединение **018-1** (5 г, 11.70 ммоль, 1 экв.), гекса-н-бутилолово (20.36 г, 35.10 ммоль, 17.55 мл, 3 экв.), трис(добензилидениденилацетон)дипалладий (1.07 г, 1.17 ммоль, 0.1 экв.), трициклогексилфосфин (656.23 мг, 2.34 ммоль, 758.64 мкл, 0.2 экв.), хлорид лития (2.48 г, 58.50 ммоль, 1.20 мл, 5 экв.) и 1,4-диоксан (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1), получая соединение **018-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 639.3 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 018-3

Соединение **001-2** (2.5 г, 4.94 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилацетамиде (30 мл) и добавляли фторид калия (5.74 г, 98.78 ммоль, 2.31 мл, 20 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 18 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **018-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 489.1 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 018-4

Соединение **018-3** (384.12 мг, 784.34 мкмоль, 1 экв.), соединение **018-2** (0.5 г, 784.34 мкмоль, 1 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (90.63 мг, 78.43 мкмоль, 0.1 экв.), иодид меди (22.41 мг, 117.65 мкмоль, 0.15 экв.) и хлорид лития (39.90 мг, 941.20 мкмоль, 19.28 мкл, 1.2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь напрямую упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -2:1), получая соединение **018-4**, LCMS: (ESI) $m/z = 757.3 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 018-5

Соединение **018-4** (0.1 г, 132.05 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли N-иодсукцинимид (44.57 мг, 198.08 мкмоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. После окончания

реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -5:1), получая соединение **018-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 883.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **018-6**

Соединение **018-5** (0.1 г, 113.23 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), затем добавляли иодид меди (64.69 мг, 339.69 мкмоль, 3 экв.) и гексаметилфосфорамид (202.91 мг, 1.13 ммоль, 198.93 мкл, 10 экв.). Затем в атмосфере азота добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (217.53 мг, 1.13 ммоль, 144.06 мкл, 10 экв.), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -5:1), получая соединение **018-6**.

Стадия 6: Синтез соединения **018-7**

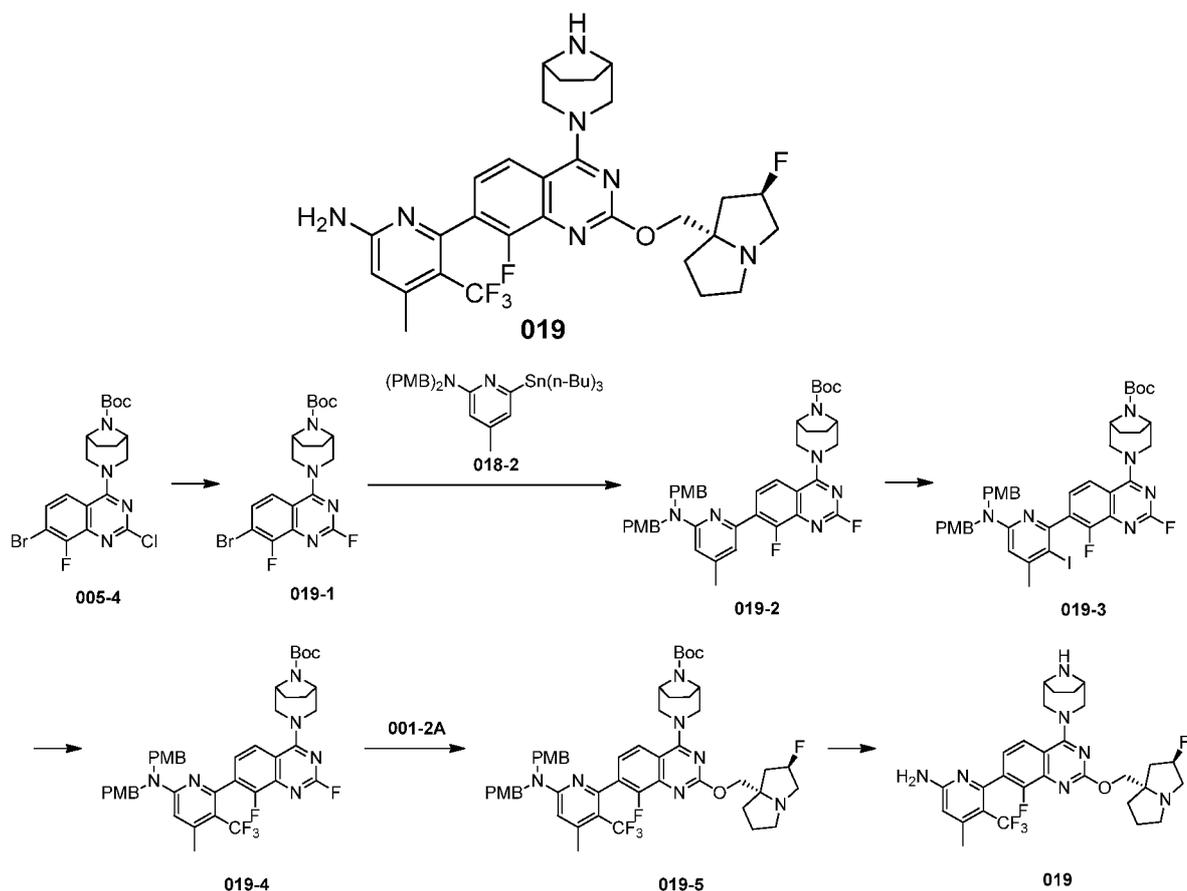
001-2A (28.94 мг, 181.76 мкмоль, 3 экв.) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли гидрид натрия (14.54 мг, 363.52 мкмоль, 60% чистота, 6 экв.) при 0°C. После окончания добавления смесь нагревали до 25°C и перемешивали 1 час. Затем добавляли **018-6** (0.05 г, 60.59 мкмоль, 1 экв.), и полученную смесь перемешивали 1 час. После окончания реакции добавляли метанол (0.5 мл) для завершения реакции. Смесь упаривали досуха для удаления растворителя, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 50:1 -20:1), получая соединение **018-7**.

Стадия 7: Синтез соединения **018-8**

Соединение **018-7** (0.05 г, 51.84 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Смесь упаривали на роторном испарителе досуха и очищали методом препаративной ВЭЖХ, колонка: Welch Xtimate C18 100*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (трифторуксусная кислота) - ацетонитрил]; ацетонитрил %: 7%-37%, 8 мин, получая трифторацетат

соединения **018**, LCMS: (ESI) $m/z = 624.3 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 2.01 - 2.27 (м, 5 H) 2.30 - 2.41 (м, 2 H) 2.45 (ушир.д, $J = 8.78$ Гц, 1 H) 2.52 (ушир.с, 3H) 2.55 - 2.85 (м, 2 H) 3.41 - 3.58 (м, 1 H) 3.80 - 4.12 (м, 5 H) 4.26 (ушир.с, 2 H) 4.60 - 4.80 (м, 4 H) 5.53 (ушир.с, 1 H) 5.67 (ушир.д, $J = 3.51$ Гц, 1 H) 6.64 - 6.89 (м, 1 H) 6.80 (с, 1 H) 7.97 (с, 1 H).

Пример 19



Стадия 1: Синтез соединения **019-1**

Соединение **005-4** (2 г, 4.24 ммоль, 1 экв.) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (30 мл) и добавляли фторид калия (1.23 г, 21.20 ммоль, 496.58 мкл, 5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при $120^\circ C$ в течение 24 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на ротаторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **019-1**, LCMS: (ESI) $m/z = 455.0 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения **019-2**

Соединение **019-1** (220 мг, 483.20 мкмоль, 1 экв.), соединение **018-2** (308.03 мг, 483.20 мкмоль, 1 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (55.84 мг, 48.32 мкмоль, 0.1 экв.), иодид меди (13.80 мг, 72.48 мкмоль, 0.15 экв.) и хлорид лития (20.48 мг, 483.20 мкмоль, 9.90 мкл, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь напрямую упаривали на роторном испарителе досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -2:1), получая соединение **019-2**, LCMS: (ESI) $m/z = 723.3 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **019-3**

Соединение **019-2** (200 мг, 276.69 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и затем добавляли N-иодсукцинимид (186.75 мг, 830.08 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 5 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -5:1), получая соединение **019-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 849.2 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **019-4**

Соединение **019-3** (120 мг, 141.39 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли иодид меди (53.86 мг, 282.78 мкмоль, 2 экв.) и гексаметилфосфорамида (126.69 мг, 706.95 мкмоль, 124.20 мкл, 5 экв.). Затем в атмосфере азота добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (135.81 мг, 706.95 мкмоль, 89.94 мкл, 5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. После окончания реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -5:1), получая соединение **019-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 791.3 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **019-5**

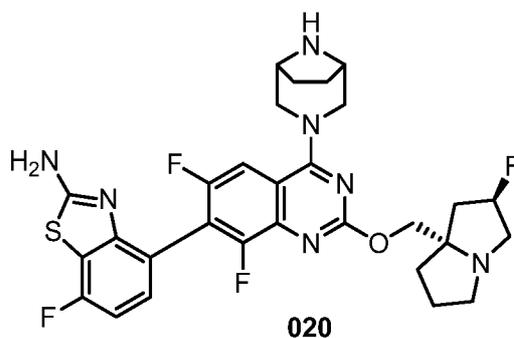
Соединение **019-4** (200 мг, 252.90 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл), и затем добавляли карбонат цезия (164.80 мг, 505.80

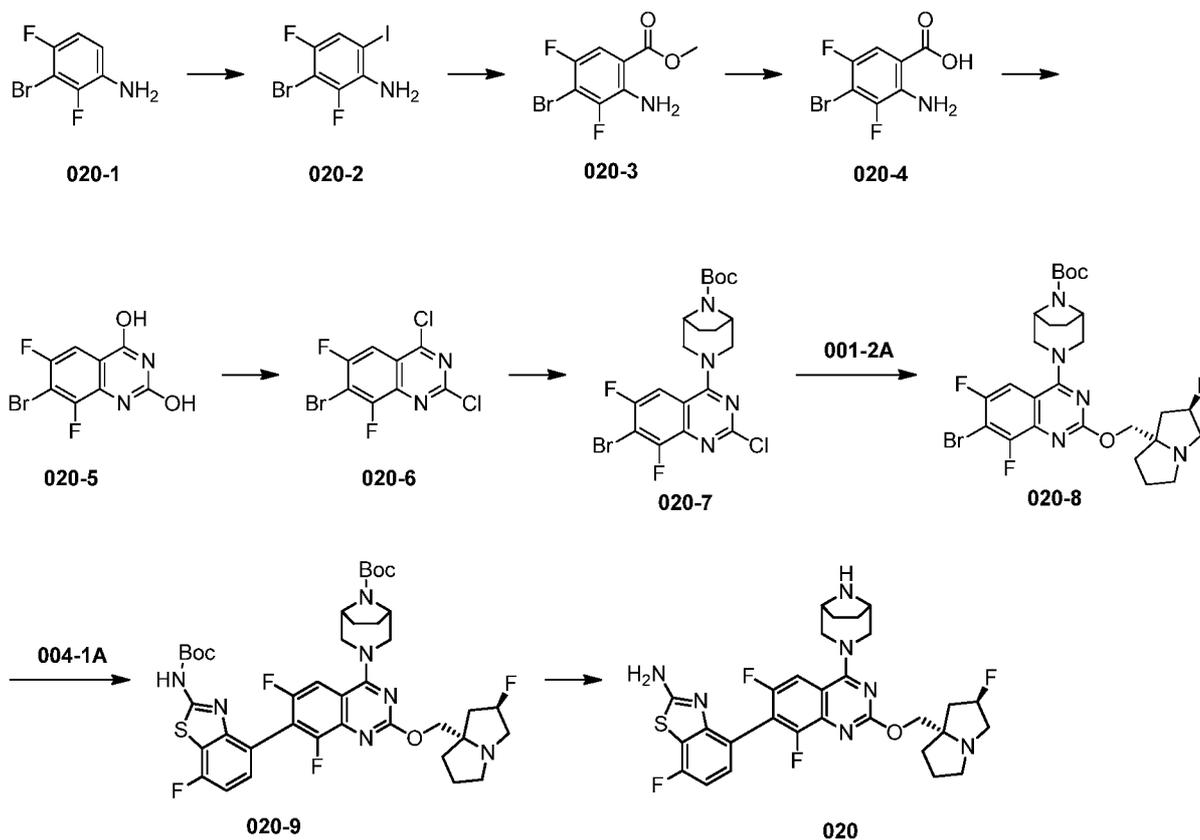
мкмоль, 2 экв.) и триэтилендиамин (14.18 мг, 126.45 мкмоль, 13.91 мкл, 0.5 экв.). В конце добавляли **001-2A** (80.52 мг, 505.80 мкмоль, 2 экв.), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 28 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 50:1 -20:1), получая соединение **019-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 930.7 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения **019**

Соединение **019-5** (100 мг, 107.53 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (1.54 г, 13.51 ммоль, 1 мл, 125.61 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 55°C в течение 4 часов и разделяли методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 5%-35%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **019**. LCMS: (ESI) $m/z = 590.5 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 8.09$ (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.05 (с, 1H), 5.69 - 5.56 (м, 1H), 4.86 - 4.75 (м, 4H), 4.31 (ушир.с, 2H), 4.16 - 3.84 (м, 5H), 3.55 - 3.44 (м, 1H), 2.86 - 2.56 (м, 5H), 2.51 (ушир.с, 1H), 2.43 - 2.32 (м, 2H), 2.31 - 2.13 (м, 5H).

Пример 20





Стадия 1: Синтез соединения **020-2**

Соединение **020-1** (30 г, 144.23 ммоль, 1 экв.) и сульфат серебра (44.97 г, 144.23 ммоль, 24.44 мл, 1 экв.) растворяли в этаноле (300 мл), затем добавляли иод (40.27 г, 158.65 ммоль, 31.96 мл, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат упаривали досуха. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 - 20:1), получая соединение **020-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5.08 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 4.30 - 4.24 (м, 1H), 1.63 - 1.53 (м, 2H), 1.32 (с, 9H), 0.70 - 0.58 (м, 1H), 0.42 - 0.32 (м, 2H), 0.05 - 0.05 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **020-3**

Соединение **020-2** (22 г, 65.89 ммоль, 1 экв.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий дихлорид дихлорметан (5.38 г, 6.59 ммоль, 0.1 экв.) растворяли в метаноле (100 мл) в атмосфере монооксида углерода под давлением 50 фунт/кв.дюйм и при температуре 30°C. Смесь перемешивали 5 мин, затем добавляли триэтиламин (46.67 г, 461.22 ммоль, 64.20 мл, 7 экв.). Смесь перемешивали еще 24 часа. После окончания реакции смесь фильтровали и упаривали фильтрат. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на

силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -5:1), получая соединение **020-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 265.8 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **020-4**

Соединение **020-3** (15 г, 56.38 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (9.02 г, 225.53 ммоль, 4 экв.) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали и доводили до pH = 5 добавлением 2 моль/л соляной кислоты. Выпадал белый твердый осадок, который отфильтровывали при отсасывании, получая соединение **020-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 251.8 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **020-5**

Соединение **020-4** (12 г, 47.62 ммоль, 1 экв.) и мочевины (85.79 г, 1.43 моль, 76.60 мл, 30 экв.) помещали в реакционную колбу. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 200°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и суспендировали в 200 мл воды. Смесь фильтровали при отсасывании, получая соединение **020-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 276.9 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **020-6**

N,N-диизопропилэтиламин (11.66 г, 90.25 ммоль, 15.72 мл, 5 экв.) добавляли по каплям в оксихлорид фосфора (82.50 г, 538.05 ммоль, 50 мл, 29.81 экв.) при 0°C, и затем добавляли порциями соединение **020-5** (5 г, 18.05 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили при 80 °C в течение 20 часов. Оксихлорид фосфора упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **020-6**. LCMS: (ESI) $m/z = 312.9 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения **020-7**

Соединение **001-1A** (1.2 г, 3.82 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли соединение **020-6** (811.51 мг, 3.82 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1.48 г, 11.47 ммоль, 2.00 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, выпадал твердый осадок. Выпавший осадок промывали водой (3*20 мл), получая соединение **020-7**. LCMS: (ESI) $m/z = 489.0 [M+H]^+$.

Стадия 7: Синтез соединения **020-8**

Соединение **020-7** (1.6 г, 3.27 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде

(10 мл) и ТГФ (10 мл), затем добавляли карбонат цезия (3.19 г, 9.80 ммоль, 3 экв.), соединение **001-2A** (780.17 мг, 4.90 ммоль, 1.5 экв.) и триэтилендиамин (36.65 мг, 326.70 мкмоль, 35.93 мкл, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали 40 мл этилацетата, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **020-8**. LCMS: (ESI) $m/z = 612.2 [M+H]^+$.

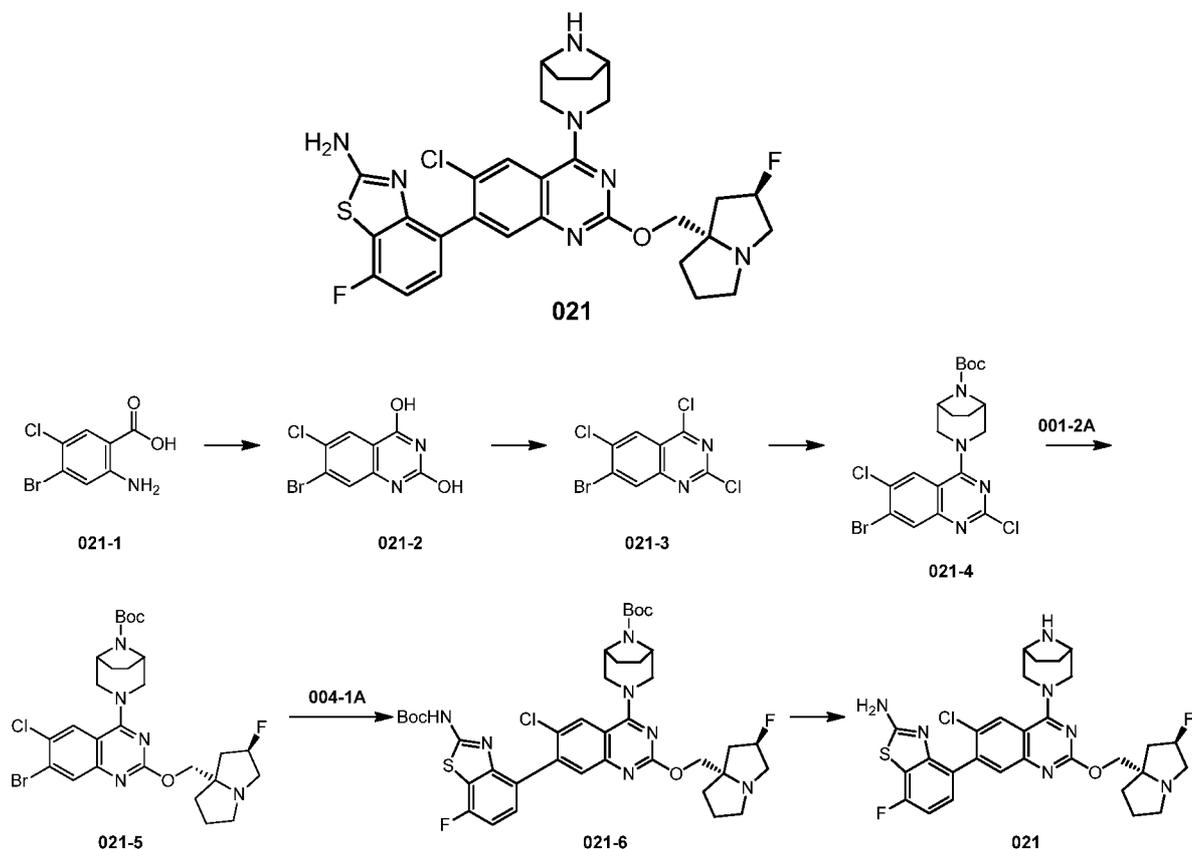
Стадия 8: Синтез соединения **020-9**

Соединение **020-8** (0.2 г, 408.38 мкмоль, 1 экв.) и соединение **004-1A** (127.47 мг, 408.38 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл), и добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (26.62 мг, 40.84 мкмоль, 0.1 экв.) и фосфат калия (130.03 мг, 612.57 мкмоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции в атмосфере азота при 90°C в течение 18 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **020-9**. LCMS: (ESI) $m/z = 800.3 [M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез соединения **020**

Соединение **020-9** (25 мг, 31.25 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и растворе хлороводород/1,4-диоксан (1 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 12 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворитель и разделяли на препаративной колонке: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота) - ацетонитрил]; ацетонитрил %. 1%-30%, 10 мин, получая формиат соединения **020**. LCMS: (ESI) $m/z = 600.1 [M+H]^+$.

Пример 21

Стадия 1: Синтез соединения **021-2**

Соединение **021-1** (15 г, 59.89 ммоль, 1 экв.) помещали в реакционную колбу и добавляли мочевины (60 г, 999.08 ммоль, 53.57 мл, 16.68 экв.). Смесь кипятили при 200°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и суспендировали в горячей воде, получая соединение **021-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 274.9 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения **021-3**

N,N-диизопропилэтиламин (11.73 г, 90.75 ммоль, 15.81 мл, 5 экв.) добавляли в оксихлорид фосфора (82.50 г, 538.05 ммоль, 50 мл, 29.64 экв.) при 0°C. Добавляли порциями **021-2** (5 г, 18.15 ммоль, 1 экв.), и затем полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха и упаривали трихлорид фосфора. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 20:1 -10:1), получая соединение **021-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8.50 (с, 1 H) 8.58 (с, 1 H).

Стадия 3: Синтез соединения **021-4**

021-3 (3 г, 9.60 ммоль, 1 экв.) и **001-1A** (2.04 г, 9.60 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3.72 г, 28.81 ммоль, 5.02 мл, 3 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционный раствор выливали в 200 мл воды и фильтровали, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт промывали три раза по 20 мл воды, получая соединение **021-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 487.0 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **021-5**

021-4 (1.5 г, 3.07 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и ТГФ (10 мл), и затем добавляли карбонат цезия (3.00 г, 9.22 ммоль, 3 экв.), **001-2A** (733.71 мг, 4.61 ммоль, 1.5 экв.) и триэтилендиамин (34.46 мг, 307.25 мкмоль, 33.79 мкл, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали 50 мл этилацетата, промывали три раза водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -20:1), получая соединение **021-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 610.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **021-6**

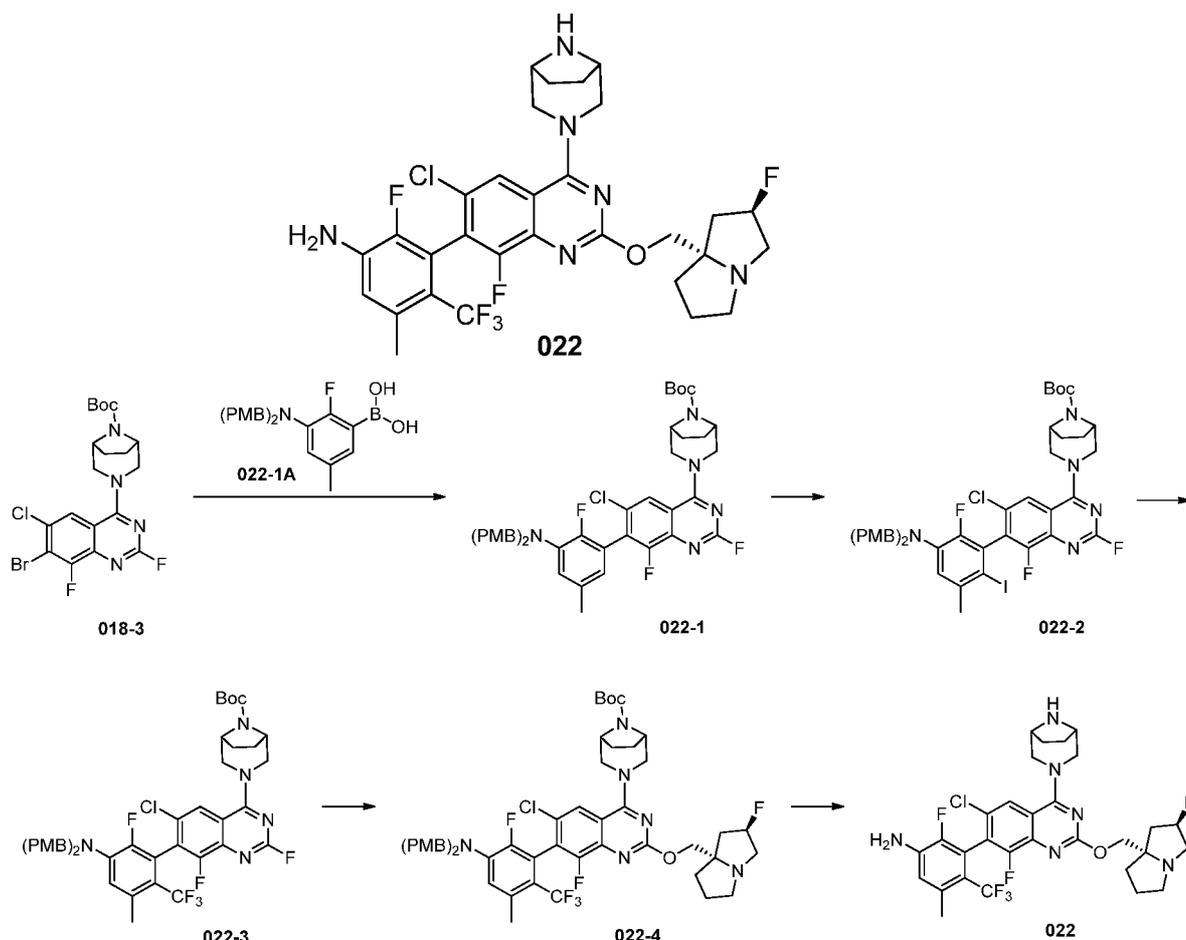
021-5 (0.4 г, 654.72 мкмоль, 1 экв.) и **004-1A** (204.36 мг, 654.72 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (6 мл), и добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (42.67 мг, 65.47 мкмоль, 0.1 экв.) и фосфат калия (208.47 мг, 982.09 мкмоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C в атмосфере азота 18 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: дихлорметан: метанол = 100:1 -20:1), получая соединение **021-6**. LCMS: (ESI) $m/z = 798.3 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения **021**

021-6 (0.1 г, 125.26 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли смесь хлороводород/1,4-диоксан (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 15 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха и разделяли методом препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота) - ацетонитрил];

ацетонитрил %: 7%-37%, 10 мин, получая формиат соединения **021**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.67 - 1.95 (м, 8 H), 1.96 - 2.06 (м, 2 H), 2.10 - 2.19 (м, 1 H), 2.79 - 2.87 (м, 1 H), 2.99 - 3.15 (м, 3 H), 3.63 (ушир.д, $J = 13.30$ Гц, 1 H), 3.87 (ушир.с, 2 H), 3.96 - 4.12 (м, 2 H), 4.32 (ушир.д, $J = 12.80$ Гц, 2 H), 5.17 - 5.38 (м, 1 H), 7.03 (т, $J = 8.78$ Гц, 1 H), 7.22 (дд, $J = 8.28$, 5.77 Гц, 1 H), 7.54 (с, 1 H), 7.87 (с, 2 H), 7.98 (с, 1 H), 8.22 (с, 1 H).

Пример 22



Стадия 1: Синтез соединения **022-1**

018-3 (1.8 г, 3.68 ммоль, 1 экв.) и **022-1A** (1.50 г, 3.68 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл), и добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (479.09 мг, 735.08 мкмоль, 0.2 экв.) и фосфат калия (1.17 г, 5.51 ммоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C в атмосфере азота 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: дихлорметан: метанол = 100:1

-20:1), получая соединение **022-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 774.3 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 022-2

022-1 (1.3 г, 1.68 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли N-иодсукцинимид (1.13 г, 5.04 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -10:1), получая соединение **022-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 900.2 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 022-3

022-2 (100 мг, 111.09 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N-метилпирролидоне (2 мл), и затем добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (3.02 г, 15.72 ммоль, 2 мл, 141.50 экв.), и иодид меди (105.79 мг, 555.45 мкмоль, 5 экв.). В атмосфере азота добавляли гексаметилфосфорамид (99.54 мг, 555.45 мкмоль, 97.59 мкл, 5 экв.). Смесь кипятили при 80°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -10:1), получая соединение **022-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 842.3 [M+H]^+$.

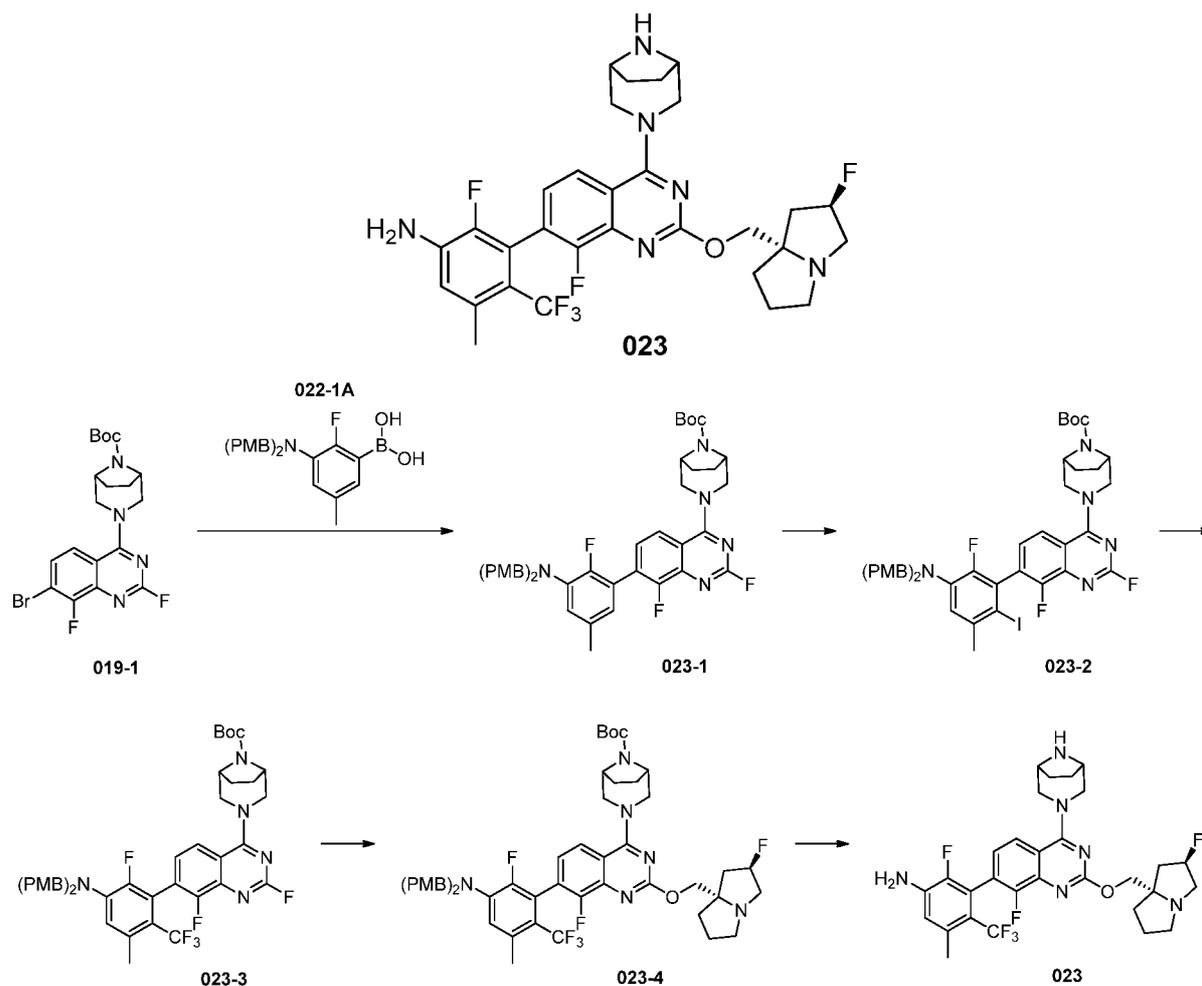
Стадия 4: Синтез соединения 022-4

022-3 (70 мг, 83.11 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и N,N-диметилформамиде (1 мл), и затем добавляли карбонат цезия (27.08 мг, 83.11 мкмоль, 1 экв.), **001-2A** (15.88 мг, 99.73 мкмоль, 1.2 экв.) и триэтилендиамин (932.23 мкг, 8.31 мкмоль, 9.14e-1 мкл, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 18 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: дихлорметан: метанол = 100:1 -20:1), получая соединение **022-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 981.4 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 022

022-4 (50 мг, 50.94 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (5.81 мг, 50.94 мкмоль, 3.77 мкл, 1 экв.), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя и разделяли на препаративной колонке: Phenomenex C18 150*40 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; % ацетонитрил: 5%-35%, 10 мин, получая формиат соединения **022**. LCMS: (ESI) $m/z = 641.2 [M+H]^+$.

Пример 23



Стадия 1: Синтез соединения **023-1**

019-1 (1.1 г, 2.42 ммоль, 1 экв.) и **022-1A** (988.77 мг, 2.42 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл), и добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (314.93 мг, 483.20 мкмоль, 0.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C 18 часов в атмосфере азота. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в

градиенте: петролейный эфир/этилацетат = 10:1 -5:1), получая соединение **023-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 740.3 [M+H]^+$

Стадия 2: Синтез соединения **023-2**

023-1 (1.1 г, 1.49 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли N-иодсукцинимид (501.77 мг, 2.23 ммоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1 -5:1), получая соединение **023-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 866.2 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **023-3**

023-2 (1.1 г, 1.27 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (1.22 г, 6.35 ммоль, 808.29 мкл, 5 экв.), гексаметилфосфорамид (1.14 г, 6.35 ммоль, 1.12 мл, 5 экв.) и иодид меди (483.98 мг, 2.54 ммоль, 2 экв.). Смесь кипятили при 80°C в атмосфере азота 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1 -5:1), получая соединение **023-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 866.2 [M+H]^+$.

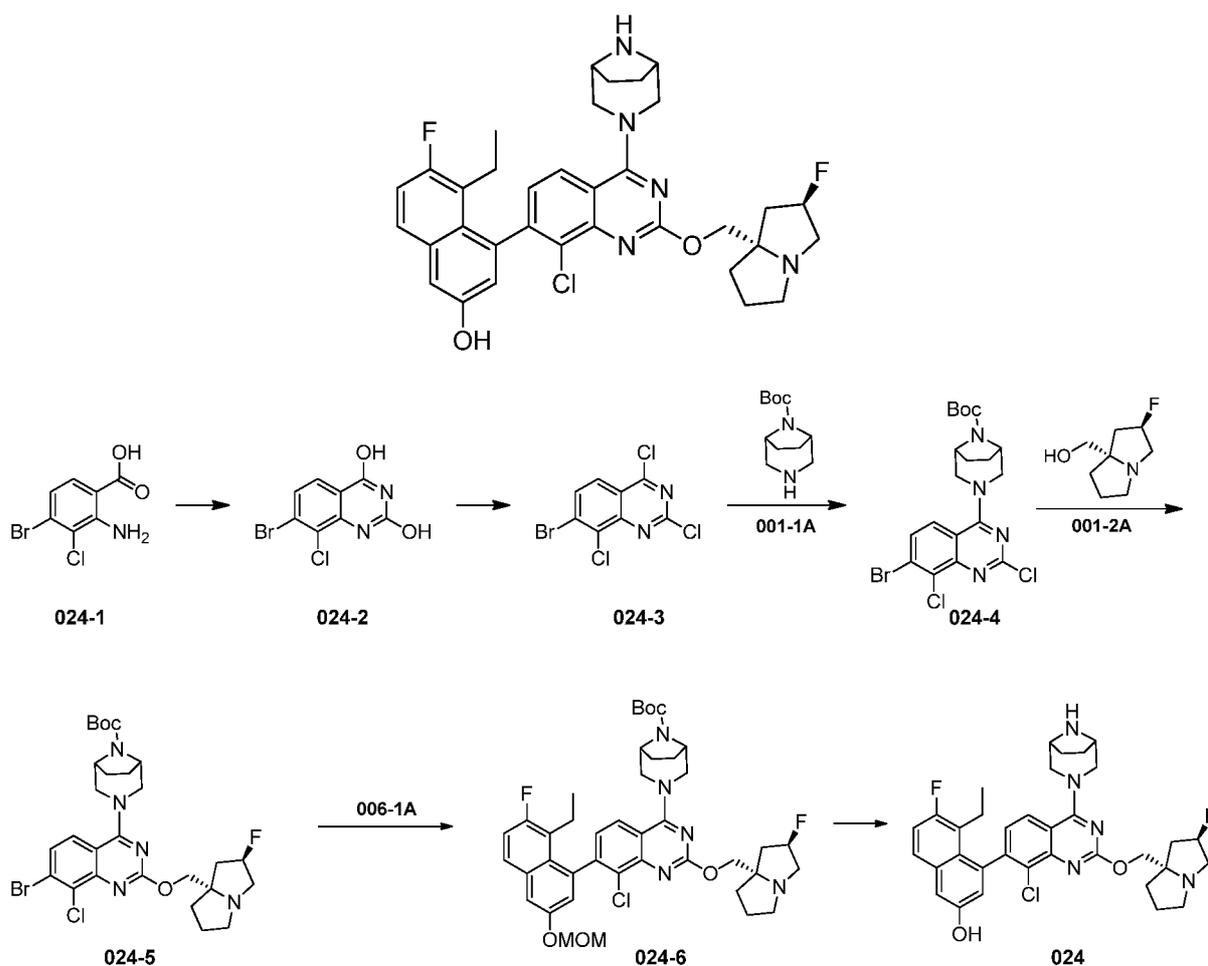
Стадия 4: Синтез соединения **023-4**

023-3 (118.24 мг, 742.74 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл), и добавляли карбонат цезия (242.00 мг, 742.74 мкмоль, 1 экв.), триэтилендиамин (8.33 мг, 74.27 мкмоль, 8.17 мкл, 0.1 экв.) и **001-2A** (0.6 г, 742.74 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25 °C в течение 18 часов. После окончания реакции добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: дихлорметан: метанол = 100:1 -20:1), получая соединение **023-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 947.4 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **023**

023-4 (60 мг, 63.36 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (7.22 мг, 63.36 мкмоль, 4.69 мкл, 1 экв.), и раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя и разделяли на препаративной колонке: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 5%-35%, 10 мин, получая формиат соединения **023**. LCMS: (ESI) $m/z = 607.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.68 - 1.80 (м, 6 H), 2.00 - 2.17 (м, 3 H), 2.36 (ушир.с, 3 H), 2.83 (ушир.д, J = 5.25 Гц, 2 H), 2.95 - 3.14 (м, 3 H), 3.66 (ушир.с, 2 H), 3.98 - 4.12 (м, 2 H), 4.27 (ушир.д, J = 11.76 Гц, 2 H), 5.18 - 5.39 (м, 1 H), 6.00 (ушир.с, 2 H), 6.80 (ушир.д, J = 8.75 Гц, 1 H), 7.10 (ушир.т, J = 7.63 Гц, 1 H), 7.80 (ушир.д, J = 8.76 Гц, 1 H), 8.24 (с, 1 H).

Пример 24



Стадия 1: Синтез соединения **024-2**

024-1 (4.8 г, 19.16 ммоль, 1 экв.) и мочевины (69.06 г, 1.15 моль, 61.66 мл, 60 экв.) помещали в реакционную колбу, и полученную смесь перемешивали при 200°C в течение 2

часов. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды. Смесь фильтровали при отсасывании, получая соединение **024-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 274.9 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения **024-3**

N,N-диизопропилэтиламин (11.13 г, 86.12 ммоль, 15.00 мл, 11.86 экв.) добавляли по каплям в оксихлорид фосфора (50 мл) при 0°C. Добавляли **024-2** (2 г, 7.26 ммоль, 1 экв.) порциями, и полученную смесь кипятили при 80°C в течение 20 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха для удаления трихлорида фосфора. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:1 -3:1), получая соединение **024-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 310.8 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **024-4**

024-3 (1 г, 3.20 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли **001-1A** (679.59 мг, 3.20 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1.24 г, 9.60 ммоль, 1.67 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в 200 мл воды, выпадал твердый осадок. Полученный осадок промывали 60 мл воды, получая соединение **024-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 487.0 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **024-5**

024-4 (1.3 г, 2.66 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл), затем добавляли карбонат цезия (867.60 мг, 2.66 ммоль, 1 экв.), **001-2A** (635.88 мг, 3.99 ммоль, 1.5 экв.) и триэтилендиамин (29.87 мг, 266.28 мкмоль, 29.28 мкл, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали 50 мл этилацетата и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -20:1), получая соединение **024-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 610.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **024-6**

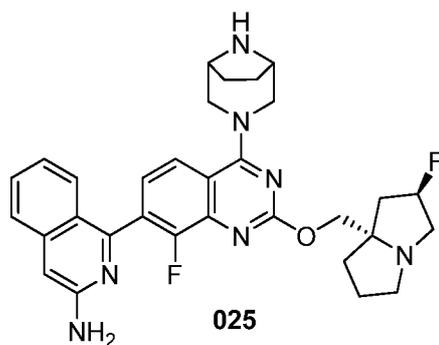
024-5 (0.2 г, 327.36 мкмоль, 1 экв.) и соединение **006-1A** (91.03 мг, 327.36 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0.2 мл), добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)]

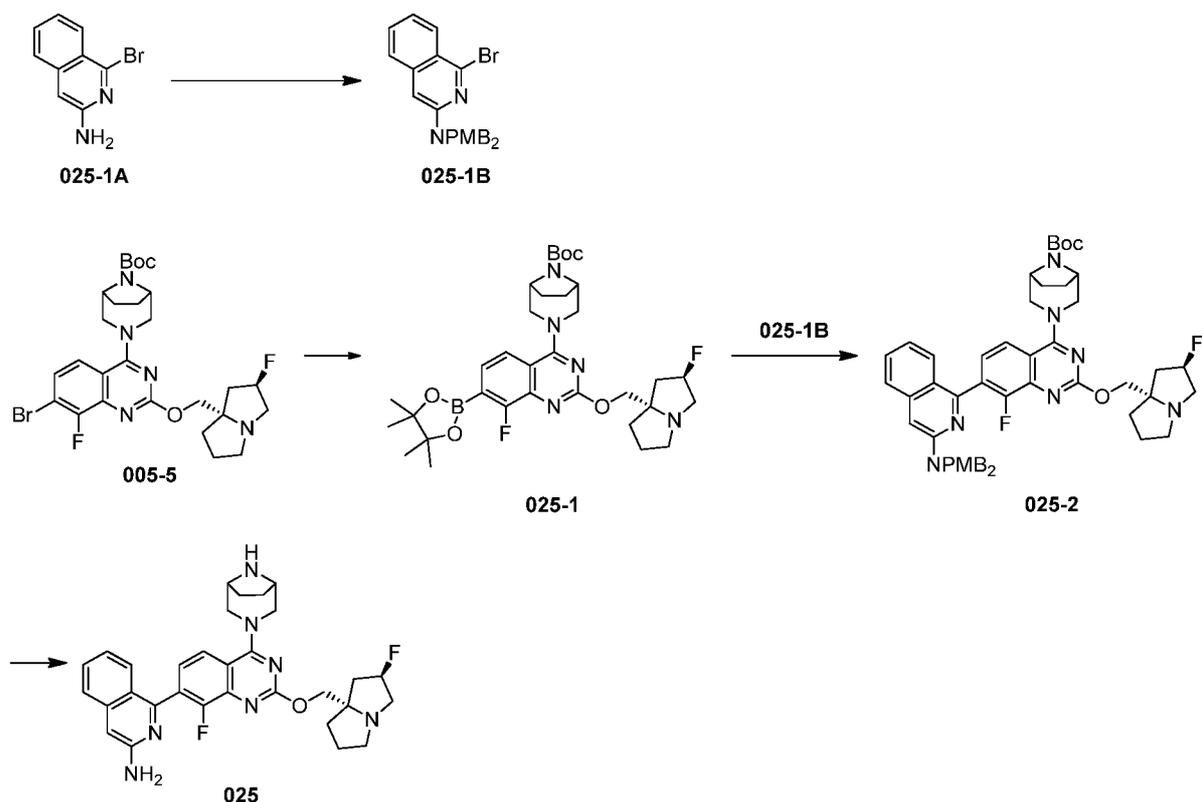
ферроцен]палладий дихлорид (21.34 мг, 32.74 мкмоль, 0.1 экв.) и фосфат калия (104.23 мг, 491.04 мкмоль, 1.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C в атмосфере азота 18 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -20:1), получая соединение **024-6**. LCMS: (ESI) $m/z = 764.3 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения **024**

024-6 (100 мг, 130.84 мкмоль, 1 экв.) растворяли в смеси хлороводород/1,4-диоксан (2 мл) и добавляли ацетонитрил (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха и разделяли методом препаративного ВЭЖХ: колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил] ; Ацетонитрил %: 1%-30%, 10 мин, получая формиат соединения **024**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 0.71 (ушир.с, 3 H) 1.69 - 1.91 (м, 8 H), 2.04 (ушир.д, J = 18.89 Гц, 2 H), 2.23 (ушир.с, 1 H), 2.83 (ушир.с, 2 H), 3.01 (ушир.с, 2 H), 3.09 (ушир.с, 3 H), 3.92 - 4.20 (м, 4 H), 4.23 - 4.35 (м, 2 H), 5.20 - 5.38 (м, 1 H), 6.83 (ушир.с, 1 H), 7.25 - 7.39 (м, 3 H), 7.74 (ушир.с, 1 H), 7.95 (ушир.д, J = 7.25 Гц, 1 H), 8.28 (ушир.с, 1 H).

Пример 25





Стадия 1: Синтез соединения **025-1B**

025-1A (0.9 г, 4.03 ммоль, 1 экв.) растворяли в N-метилпирролидоне (5 мл) и добавляли карбонат калия (1.39 г, 10.09 ммоль, 2.5 экв.), иодид калия (669.76 мг, 4.03 ммоль, 1 экв.) и п-метоксибензил хлорид (1.58 г, 10.09 ммоль, 1.37 мл, 2.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 15 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали два раза по 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -10:1), получая соединение **025-1B**. LCMS: (ESI) $m/z = 463.1$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения **025-1**

005-5 (0.6 г, 1.01 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли бис(пинаколато)дифторборан (384.44 мг, 1.51 ммоль, 1.5 экв.), бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (73.85 мг, 100.93 мкмоль, 0.1 экв.) и ацетат калия (148.58 мг, 1.51 ммоль, 1.5 экв.). Смесь кипятили при 105°C в течение 15 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха и разделяли методом препаративного ВЭЖХ: колонка: Phenomenex C18 150*40 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10%-40%, 10 мин, получая

соединение **025-1** (110 мг, 171.46 мкмоль, 16.99% выход). LCMS: (ESI) $m/z = 560.3[M-82+H]^+$.

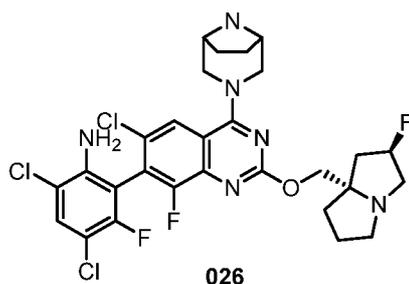
Стадия 3: Синтез соединения **025-2**

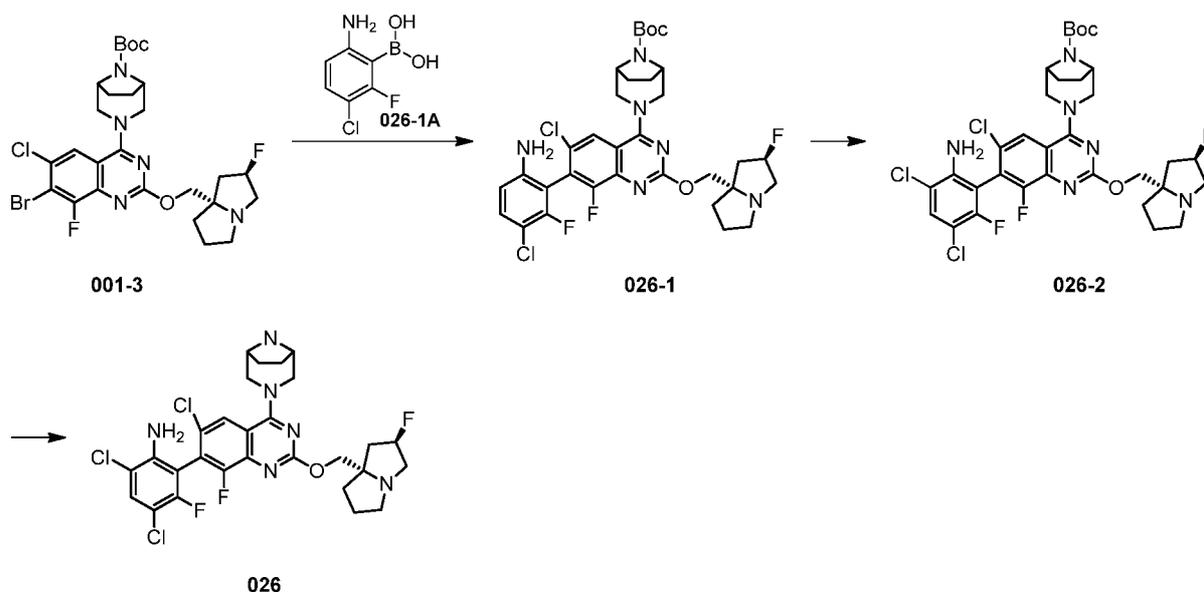
025-1 (82.83 мг, 178.76 мкмоль, 1 экв.) и **025-1B** (100 мг, 178.76 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.4 мл), и добавляли фосфат калия (56.92 мг, 268.14 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1-бис(трет-бутилфосфин)ферроцен палладий хлорид (11.65 мг, 17.88 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в атмосфере азота 15 часов. После окончания реакции реакционный раствор сразу упаривали досуха, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 -30:1), получая соединение **025-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 898.4 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **025**

025-2 (100 мг, 111.35 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл), и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционную смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя и разделяли методом препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex C18 150*40 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 55%-85%, 10 мин, получая формиат соединения **025**. LCMS: (ESI) $m/z = 558.3 [M+H]^+$.

Пример 26





Стадия 1: Синтез соединения **026-1**

Соединение **001-3** (0.30 г, 477.00 мкмоль, 1 экв.), соединение **026-1A** (180.67 мг, 953.99 мкмоль, 2 экв.) и безводный фосфат калия (506.25 мг, 2.38 ммоль, 5 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (15 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли (2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)] палладий(II) хлорид (37.53 мг, 47.70 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100 °С в течение 16 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата в реакционный раствор. Реакционный раствор перемешивали 5 минут и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 20 мл этилацетат. Органические фазы объединяли, промывали три раза по 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0-0:100), получая соединение **026-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 693.2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.7 (с, 1 H) 7.30-7.23 (м, 1H), 6.67-6.48 (м, 1H), 5.37-5.24 (м, 1 H), 4.43-4.21 (м, 6H), 3.79-3.48 (м, 3H), 3.39 (с, 2H), 3.33-3.15 (м, 2H), 3.11-2.93 (м, 1H), 2.43-2.16 (м, 3H), 2.01-1.94 (м, 5H), 1.85-1.76 (м, 2H), 1.53 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **026-2**

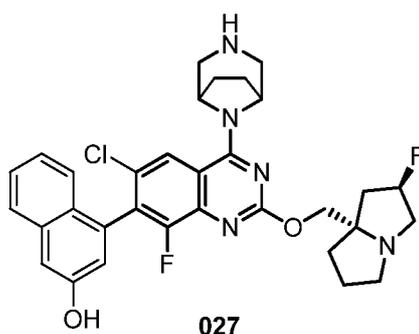
Соединение **026-1** (110 мг, 158.60 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (2 мл) и добавляли N-хлорсукцинимид (23.30 мг, 174.46 мкмоль, 1.1

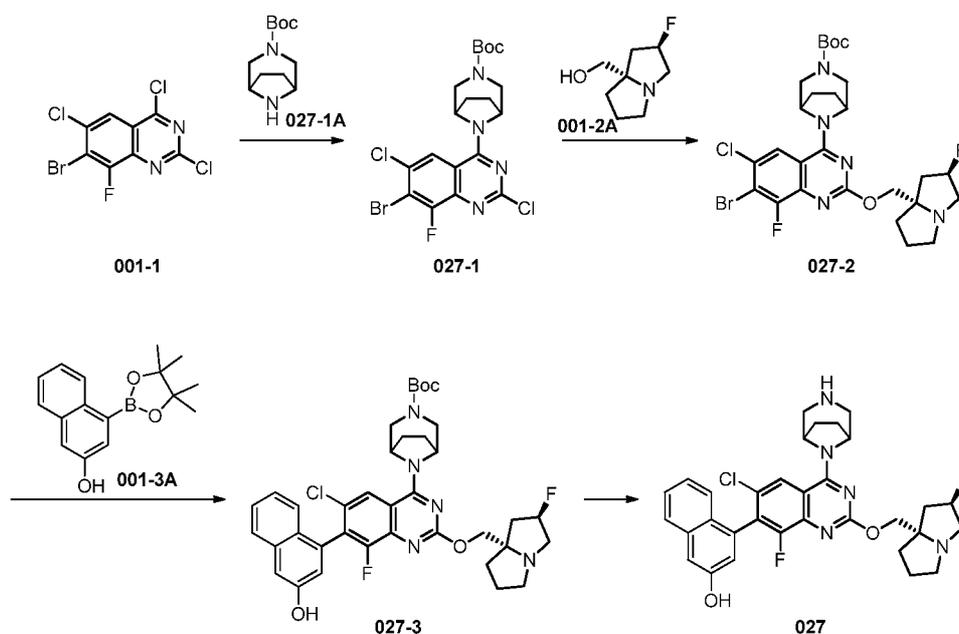
экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 70°C в течение 3 часов. После окончания реакции добавляли 10 мл этилацетата и 5 мл воды в реакционный раствор, и полученную смесь перемешивали 5 минут. Смесь оставляли отстаиваться, слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали два раза по 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол (1 % аммиака добавлено по каплям) = 20:1), получая соединение **026-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 727.1 [M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.77 (с, 1H), 7.42 (д, $J = 7.25$ Гц, 1H), 5.34-5.20 (м, 1H), 4.40-4.27 (м, 5 H), 3.7-3.5 (с, 3H), 3.32-3.21 (м, 2H), 3.15-3.19 (м, 1H) 2.93-3.04 (м, 2H), 2.32-2.10 (м, 4H), 2.00-1.76 (м, 7H), 1.52 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **026**

Соединение **026-2** (40 мг, 54.94 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (308.00 мг, 2.70 ммоль, 200.00 мкл, 49.16 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. Выпал твердый осадок. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (соляная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 15%-35%, 7 мин), получая гидрохлорид соединения **026**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $J = 7.25$ Гц, 1H), 5.34-5.20 (м, 1H), 4.40-4.27 (м, 5 H), 3.7-3.5 (с, 3H), 3.32-3.21 (м, 2H), 3.15-3.19 (м, 2H), 3.84-4.04 (м, 3H), 3.42-3.59 (м, 1H), 2.56-2.82 (м, 2H), 2.44-2.54 (м, 1H), 2.31-2.42 (м, 2H), 2.29-2.14 (м, 5 H).

Пример 27





Стадия 1: Синтез соединения **027-1**

Соединение **001-1** (400 мг, 1.21 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) при 20°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (391.21 мг, 3.03 ммоль, 527.24 мкл, 2.5 экв.) и **027-1A** (257.03 мг, 1.21 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали 0.5 часа. После окончания реакции смесь разводили этилацетатом (150 мл), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу отделяли и сушили. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт **027-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.79 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 4.93 (ушир.д, J = 12.8 Гц, 1H), 5.00 - 4.87 (м, 1H), 4.15 - 3.90 (м, 2H), 3.42 - 3.20 (м, 2H), 2.06 - 1.85 (м, 4H), 1.50 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **027-2**

Соединение **027-1** (600 мг, 1.19 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и N,N-диметилформамиде (3 мл), и последовательно добавляли **001-2A** (284.17 мг, 1.78 ммоль, 1.5 экв.), карбонат цезия (1.16 г, 3.57 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (13.35 мг, 119.00 мкмоль, 13.09 мкл, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 16 часов. После окончания реакции добавляли 100 мл этилацетата в реакционный раствор. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат:

петролейный эфир = 0~80%), получая соединение **027-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.73 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 5.38 - 5.20 (м, 1H), 4.89 - 4.75 (м, 2H), 4.29 - 4.21(м, 1H), 4.19 - 4.13 (м, 1H), 4.04 (ушир.д, J = 12.0 Гц, 1H), 3.91 (ушир.д, J = 12.0 Гц, 1H), 3.43 - 3.16 (м, 5H), 3.03 - 2.97 (м, 1H), 2.34 - 2.11 (м, 3H), 2.01 - 1.76 (м, 8H), 1.65 (ушир.с, 1H), 1.50 (с, 9H).

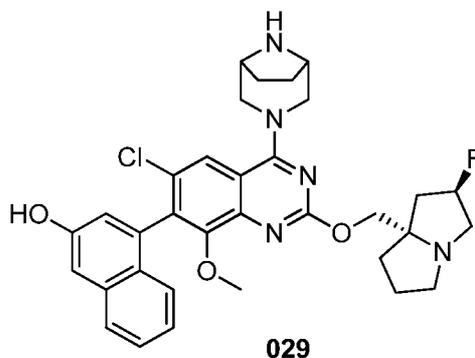
Стадия 3: Синтез соединения **027-3**

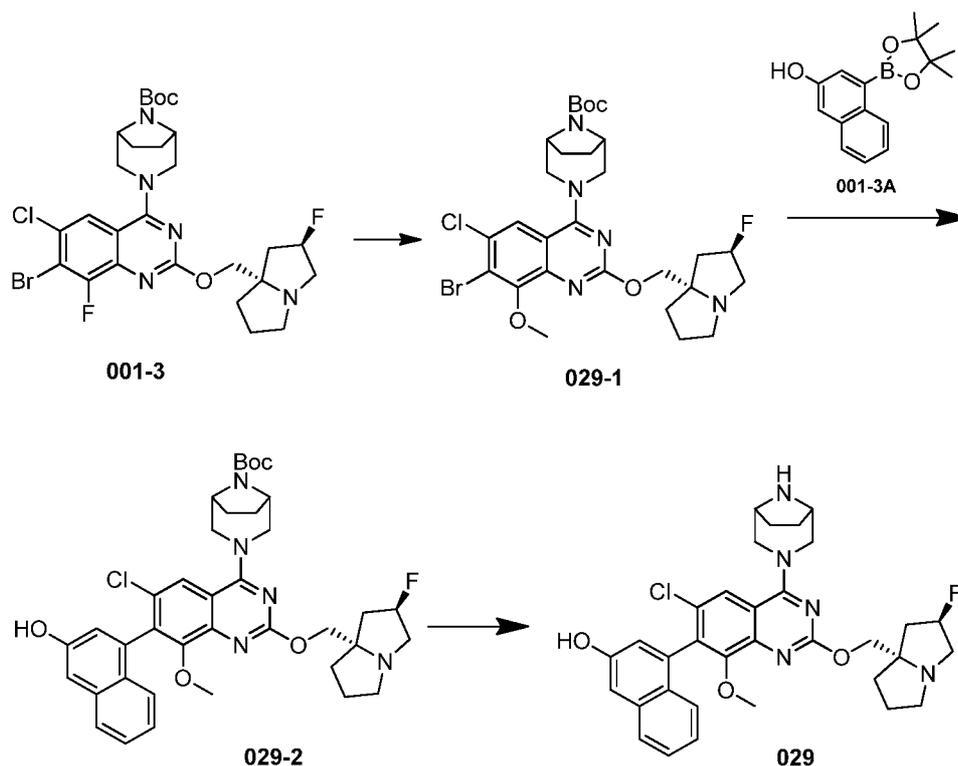
В атмосфере азота **027-2** (50 мг, 79.50 мкмоль, 1 экв.), **001-3A** (25.77 мг, 95.40 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (25.28 мг, 238.50 мкмоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл). Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий дихлорида с дихлорметаном (6.49 мг, 7.95 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 3 часов. После окончания реакции смесь охлаждали, и органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали на препаративной силкагелевой пластине (элюент: дихлорметан:метанол = 10:1), получая соединение **027-3**. LCMS: (ESI) m/z = 692.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **027**

Соединение **027-3** (40 мг, 57.79 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2 мл) при 20°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (770.00 мг, 6.75 ммоль, 0.5 мл, 116.86 экв.), и реакционный раствор перемешивали 1 час. После окончания реакции реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрил: 20%-50%, 9 мин), получая гидрохлорид соединения **027**. LCMS: (ESI) m/z = 592.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 029





Стадия 1: Синтез соединения **029-1**

Соединение **001-3** (500 мг, 794.99 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C и добавляли метоксид натрия (85.90 мг, 1.59 ммоль, 2 экв.). Реакционный раствор нагревали до 70°C и перемешивали 48 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя, и полученный сырой продукт очищали на препаративной силкагелевой пластине (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~ 100%), получая соединение **029-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.65 (с, 1H), 5.37 (ушир.с, 1H), 5.24 (ушир.с, 1H), 4.28 (ушир.д, J = 7.3 Гц, 6H), 4.15 -4.12 (м, 3H), 3.54 (ушир.с, 2H), 3.37 - 3.17 (м, 3H), 3.01 (ушир.с, 1H), 2.34 - 2.10 (м, 3H), 2.01 - 1.88 (м, 5H), 1.81 (ушир.д, J = 8.0 Гц, 2H), 1.52 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **029-2**

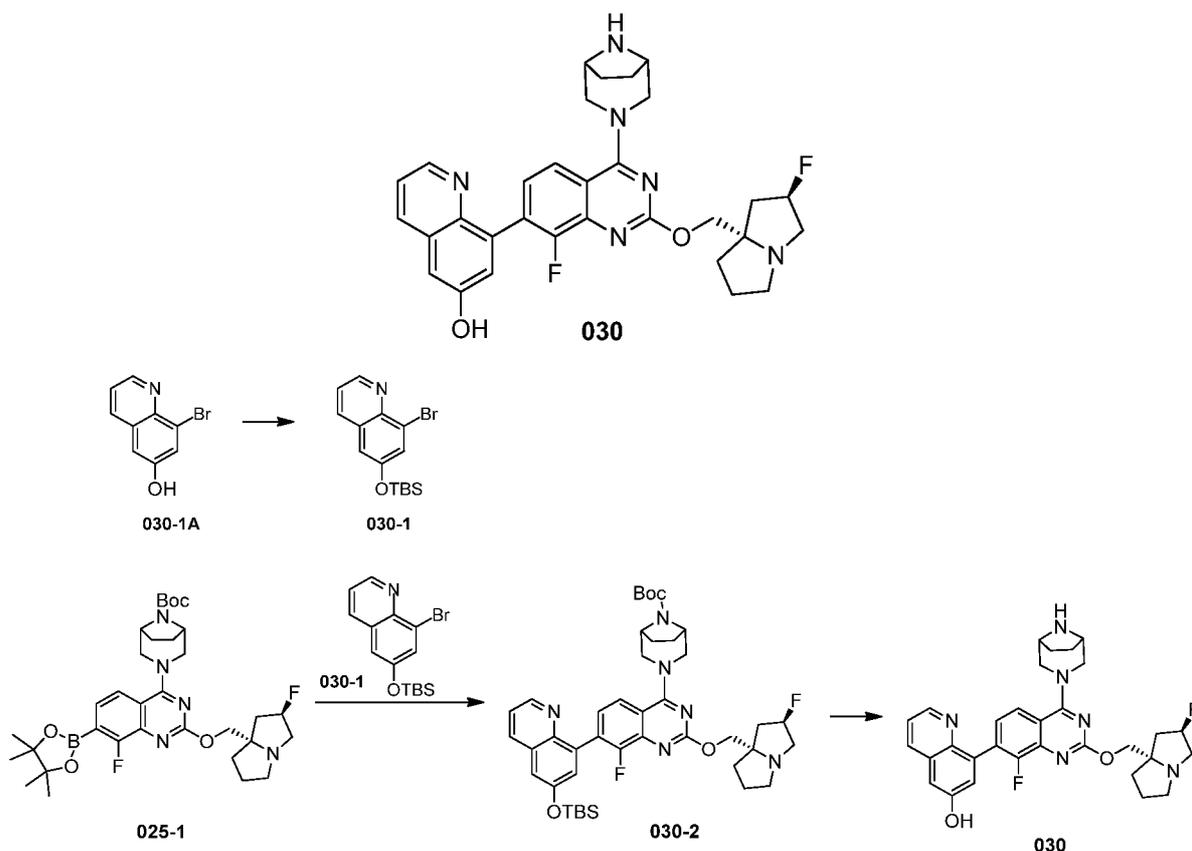
Соединение **029-1** (50 мг, 78.01 мкмоль, 1 экв.), **001-3A** (25.29 мг, 93.61 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат цезия (76.25 мг, 234.02 мкмоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота и добавляли Pd(PPh₃)₄ (9.01 мг, 7.80 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 16 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя, и полученный сырой продукт очищали на препаративной силкагелевой пластине (элюент: дихлорметан:метанол = 10:1), получая соединение **029-2**, LCMS: (ESI)

$m/z = 704.3 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **029**

Соединение **029-2** (20.00 мг, 28.40 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (3 мл) при 20°C и добавляли трифторуксусную кислоту (1.54 г, 13.51 ммоль, 1 мл, 475.58 экв.). Реакционный раствор перемешивали еще 16 часов. После окончания реакции смесь упаривали на ротаторном испарителе досуха для удаления растворителя и очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Welch Xtimate C18 100*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 15%-45%, 8 мин), получая трифторацетат соединения **029**. LCMS: (ESI) $m/z = 604.5 [M+H]^+$.

Пример 30



Стадия 1: Синтез соединения **030-1**

Соединение **030-1A** (0.22 г, 981.91 мкмоль, 1 экв.) и имидазол (147.07 мг, 2.16 ммоль, 2.2 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (4 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (162.79 мг, 1.08 ммоль, 132.35 мкл, 1.1 экв.) по каплям. Атмосферу в колбе заменяли на азот. Реакционная система медленно нагревали до 20°C и перемешивали 3 часа. После окончания реакции реакционную смесь разводили добавлением 5 мл дихлорметана и 10 мл воды. Слои разделяли. Органическую фазу

собирали, и водную фазу экстрагировали 30 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 10:0- 1:10), получая соединение **030-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 338.0 [M+H]^+$

Стадия 2: Синтез соединения **030-2**

Соединение **025-1** (0.2 г), соединение **030-1** (43.54 мг, 128.71 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (34.10 мг, 321.77 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0.8 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот, и добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (7.85 мг, 10.73 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 5 мл этилацетата. Органическую фазу промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза А: вода (HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: ацетонитрил %: 40%-70%, время разделения: 7 мин), получая соединение **030-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 773.3 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения **030**

Соединение **030-2** (0.035 г, 45.28 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (2 мл) и добавляли смесь хлороводород/1,4-диоксан (4 М, 226.39 мкл, 20 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в 5 мл воды. Смесь экстрагировали два раза по 3 мл этилацетата, и водную фазу упаривали, получая соединение **030**. LCMS: (ESI) $m/z = 559.3 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 8.47 - 8.43$ (м, 1H), 8.15 - 8.10 (м, 1H), 7.81 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.43 - 7.27 (м, 3H), 7.14 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.40 - 5.22 (м, 1H), 4.57-4.50 (м, 2H), 4.33 - 4.17 (м, 2H), 3.66 - 3.57 (м, 4H), 3.26 - 3.13 (м, 3H), 3.03-2.95 (м, 1H), 2.42 - 2.27 (м, 1H), 2.41 - 2.09 (м, 2H), 1.94 (с, 2H), 1.89 (с, 2H), 1.84 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 031-3

Соединение **031-2** (2 г, 7.49 ммоль, 1 экв.) добавляли в дихлорэтан (20 мл) и добавляли раствор брома (2.39 г, 14.98 ммоль, 772.04 мкл, 2 экв.) в дихлорэтаноле (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 95°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали 20 мл 1,2-дихлорэтанола, получая соединение **031-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 264.8$ $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 031-4

Соединение **031-3** (1.0 г, 3.77 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (15 мл) и добавляли N,N-диэтилизопропиламин (1.22 г, 9.43 ммоль, 1.64 мл, 2.5 экв.) и 4-диметиламинопиридин (46.09 мг, 377.25 мкмоль, 0.1 экв.). Ди-трет-бутил дикарбонат (988.01 мг, 4.53 ммоль, 1.04 мл, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере азота в реакционный раствор. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20 °C в течение 19 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 20 мл воды. Смесь экстрагировали два раза по 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт суспендировали в 10 мл дихлорметана 1 час и фильтровали, получая соединение **031-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 308.8$ $[M-55]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 031-5

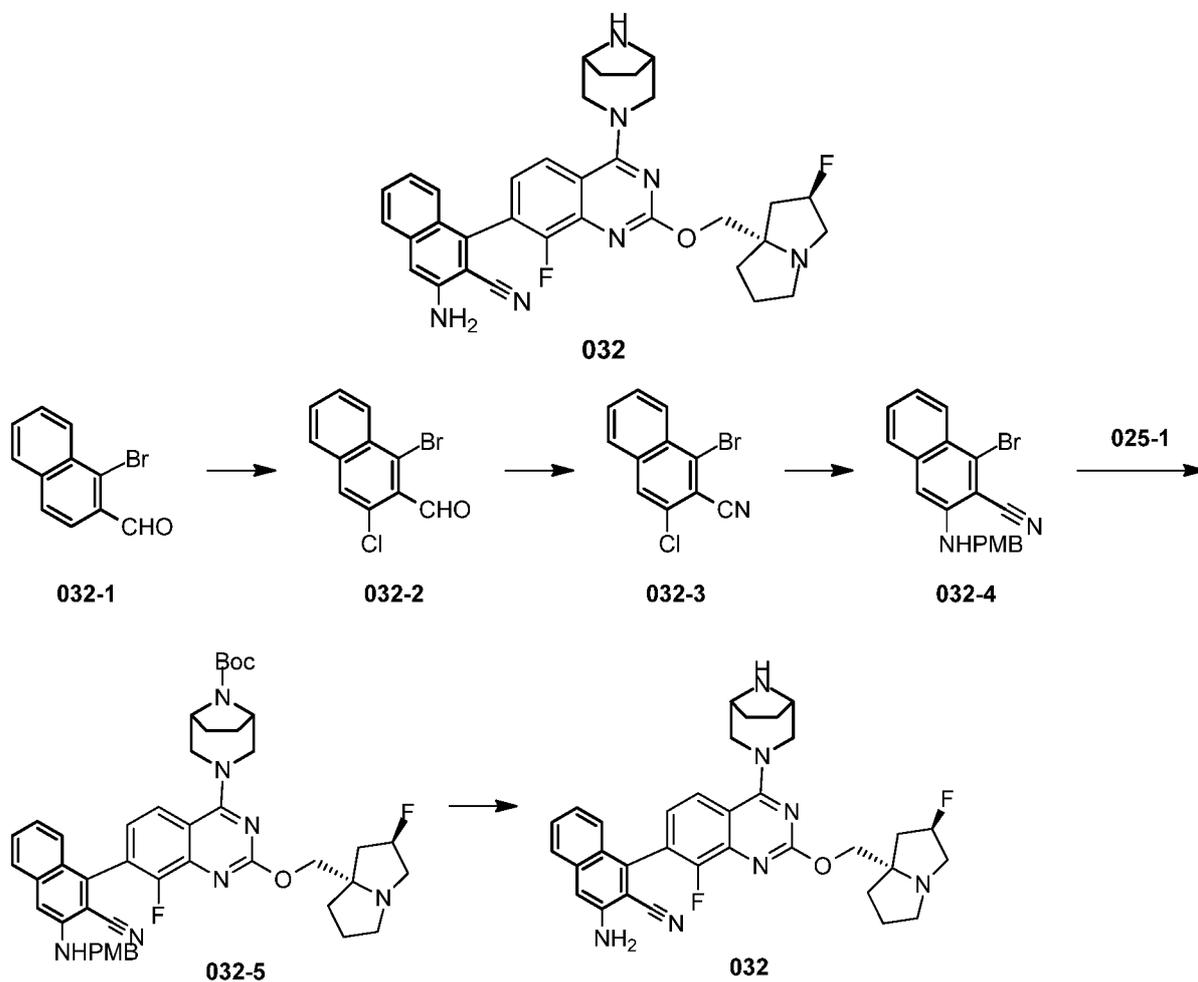
Соединение **025-1** (0.2 г), соединение **031-4** (47.00 мг, 128.71 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат натрия (34.10 мг, 321.77 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0.8 мл). Атмосферу в колбе заменяли три раза на азот и добавляли в атмосфере азота [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (7.85 мг, 10.73 мкмоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 100°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 5 мл этилацетата. Смесь промывали 8 мл воды и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза А: вода (соляная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: ацетонитрил %: 40%-70%, время разделения: 7

мин), получая соединение **031-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 800.3 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **031**

Соединение **031-5** (0.025 г, 31.25 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (1 мл) и добавляли смесь хлороводород/1,4-диоксан (4 М, 156.27 мкл, 20 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 7 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в 5 мл воды. Смесь экстрагировали два раза по 3 мл этилацетата, и сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза А: вода (соляная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: ацетонитрил %: 10%-35%, время разделения: 7 мин), получая гидрохлорид соединения **031**. LCMS: (ESI) $m/z = 600.2 [M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8.09 - 7.97$ (м, 1H), 7.73 - 7.62 (м, 1H), 7.04 - 6.93 (м, 1H), 5.70 - 5.52 (м, 1H), 4.34 - 4.27 (м, 2H), 4.17 - 4.03 (м, 3H), 4.00 - 3.85 (м, 3H), 3.52 - 3.43 (м, 3H), 2.91 - 2.57 (м, 3H), 2.54 - 2.45 (м, 1H), 2.42 - 2.32 (м, 2H), 2.28 - 2.21 (м, 1H), 2.19 - 2.09 (м, 4H).

Пример 32



Стадия 1: Синтез соединения 032-2

Соединение **032-1** (5 г, 21.27 ммоль, 1 экв.), N-хлорсукцинимид (4.26 г, 31.90 ммоль, 1.5 экв.), 4-нитро-2-(трифторметил)фенол (1.32 г, 6.38 ммоль, 0.3 экв.) и 4-трифторметиланилин (342.71 мг, 2.13 ммоль, 263.62 мкл, 0.1 экв.) растворяли в дихлорэтано (20 мл) и добавляли в атмосфере азота трифторуксусную кислоту (24.25 г, 212.70 ммоль, 15.75 мл, 10 экв.) и палладий ацетат (77.53 мг, 2.13 ммоль, 0.1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 16 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли в реакционный раствор 20 мл воды, и полученную смесь экстрагировали два раза по 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **032-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 268.9 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 032-3

Соединение **032-2** (3 г, 11.13 ммоль, 1 экв.) добавляли в диметилсульфоксид (10 мл) и затем добавляли гидроксилламин гидрохлорид (1.55 г, 22.26 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 95°C в течение 6 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 30 мл воды. Смесь экстрагировали 3 раза по 30 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая соединение **032-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 8.31-8.26$ (м, 1H), 7.97-7.91 (м, 1H), 7.83-7.81 (м, 1H), 7.78-7.50 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения 032-4

p-Метоксибензиламин (617.64 мг, 4.50 ммоль, 582.68 мкл, 1.2 экв.) и соединение **032-3** (1 г, 3.75 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (5 мл), и добавляли затем карбонат калия (1.04 г, 7.50 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 16 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 30 мл воды. Смесь экстрагировали два раза по 20 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле

(петролейный эфир: этилацетат = 1:0-1:1), получая соединение **032-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7.78-7.73 (м, 1H), 7.61 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.58-7.50 (м, 1H), 7.40 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.30-7.24 (м, 3H), 6.85-6.78 (м, 1H).

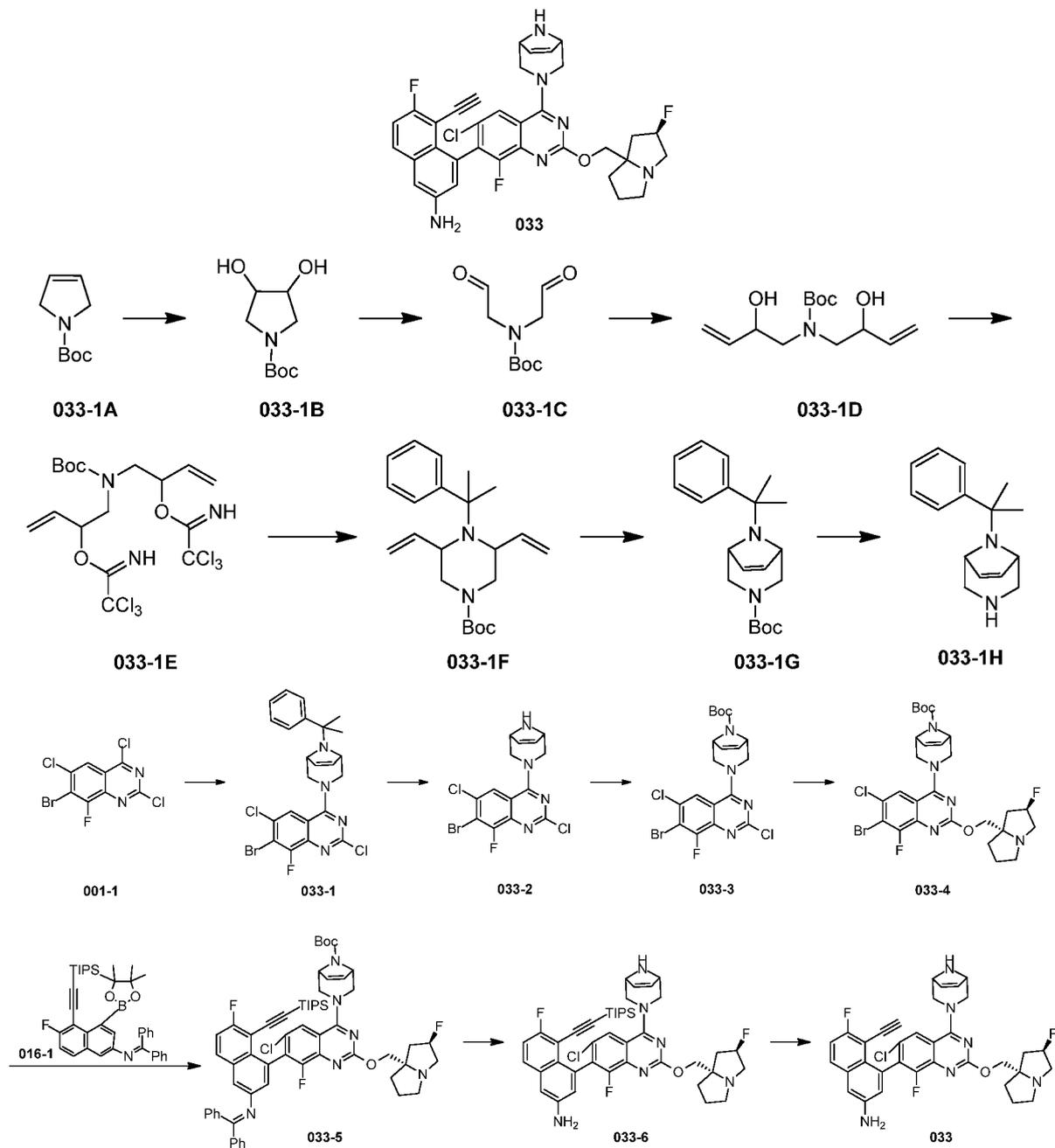
Стадия 4: Синтез соединения **032-5**

Соединение **032-4** (70.90 мг, 193.06 мкмоль, 1.2 экв.) и бикарбонат натрия (27.03 мг, 321.77 мкмоль, 12.51 мкл, 2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (5 мл) и воду (3 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли в атмосфере азота [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (11.77 мг, 16.09 мкмоль, 0.1 экв.). Смесь нагревали до 100 °С и добавляли соединение **025-1** (0.09 г, 160.88 мкмоль, 1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции в атмосфере азота при 100°С в течение 1 часа. После окончания реакции реакционный раствор выливали в 30 мл воды, и полученную смесь экстрагировали три раза по 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза А: вода (соляная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: ацетонитрил %: 34%-54%, время разделения: 7 мин), получая соединение **032-5**. LCMS: (ESI) m/z = 802.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **032**

Соединение **032-5** (0.002 г, 2.49 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (0.25 мл) и трифторуксусную кислоту (0.05 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°С в течение 5 часов. После окончания реакции смесь упаривали на роторном испарителе досуха для удаления растворителя, и сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 80*40 мм*3 мкм; Подвижная фаза А: вода (0.04% соляной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: % ацетонитрил: 10%-30%, время разделения: 8 мин), получая гидрохлорид соединения **032**. LCMS: (ESI) m/z = 582.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33

Стадия 1: Синтез соединения **033-1B**

Соединение **033-1A** (120 г, 709 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в трет-бутаноле (1200 мл) и воде (1200 мл), и затем добавляли осмат калия (10.4 г, 28.3 ммоль, 0.04 экв.) и N-метилморфолиноксид (249 г, 2.13 моль, 224 мл, 3.00 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, экстрагировали этилацетатом и водным раствором сульфита натрия (1000 мл). Органическую фазу промывали три раза по 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной

хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1), получая соединение **033-1B**. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 4.23$ (т, $J = 3.6$ Гц, 2H), 3.55-3.58 (м, 2H), 3.33 (д, $J = 10.4$ Гц, 2H), 2.85 (с, 2H), 1.45 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **033-1C**

Соединение **033-1B** (107 г, 526 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в дихлорметане и добавляли йодбензоле ацетат (254 г, 789 ммоль, 1.50 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 500 мл водного раствора бикарбонат натрия и 100 мл дихлорметана, и полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **033-1C**. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.28 (с, 2H), 4.06 (с, 2H), 1.29 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **033-1D**

Соединение **033-1C** (200 г) растворяли в тетрагидрофуране (600 мл) и добавляли по каплям винилмагний бромид (1 M, 1.79 L, 6.00 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После окончания реакции смесь гасили добавлением 1000 мл насыщенного раствора хлорида аммония при 10°C и экстрагировали 500 мл этилацетата. Органическую фазу затем экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл * 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1), получая соединение **033-1D**. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 5.82$ -5.89 (м, 2H), 5.32 (т, $J = 11.6$ Гц, 2H), 5.16-5.19 (м, 2H), 4.45 (с, 2H), 3.60-3.70 (м, 1H), 3.37 (с, 2H), 3.25 (с, 1H), 2.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 1.48 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез соединения **033-1E**

Соединение **033-1D** (80.0 г, 310 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в дихлорметане (1000 мл) и добавляли диазабицикл (23.6 г, 155 ммоль, 23.4 мл, 0.50 экв.) и трихлорацетонитрил (269 г, 1.87 моль, 187 мл, 6.00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После окончания реакции смесь фильтровали и упаривали фильтрат, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 5/1), получая соединение **033-1E**. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8.37$ (с, 2H), 5.81-5.87 (м, 2H), 5.45 (с, 2H), 5.39-5.43 (м, 2H), 5.25-5.30 (м, 2H), 3.61-3.81 (м, 4H), 1.48 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез соединения **033-1F**

Соединение α,α -диметилбензиламин (32.1 г, 238 ммоль, 1.30 экв.) растворяли и добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)иридий(I) димер (12.3 г, 18.3 ммоль, 0.10 экв.). Соединение **033-1E** растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (1.00 л) и добавляли по каплям в реакционный раствор при 0 °С. Смесь перемешивали при 25°С в течение 16 часов. После окончания реакции смесь фильтровали, фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10:1), получая соединение **033-1F**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.52-7.55 (м, 2H), 7.30 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 7.22 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 5.94-6.03 (м, 2H), 5.10 (т, J = 19.2 Гц, 2H), 4.99 (д, J = 10.4 Гц, 2H), 3.51-3.61 (м, 4H), 3.33 (т, J = 13.6 Гц, 2H), 1.48 (с, 15H).

Стадия 6: Синтез соединения **033-1G**

Соединение **033-1F** (36.0 г, 50.4 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в толуоле (900 мл) и добавляли 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-(имидазолидинилиден)(дихлорфенилметил) (трициклогексилфосфин)рутений (2.14 г, 2.52 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 125°С в течение 16 часов. После окончания реакции смесь фильтровали, фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10:1), получая соединение **033-1G**. LCMS: (ESI) m/z = 329.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.60 (т, J = 1.2 Гц, 2H), 7.31 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 7.22 (с, 1H), 5.96 (т, J = 9.2 Гц, 2H), 3.60-3.65 (м, 2H), 3.46-3.53 (м, 2H), 3.09-3.14 (м, 2H), 1.42 (с, 9H), 1.25 (д, J = 6.0 Гц, 6H).

Стадия 7: Синтез соединения **033-1H**

Соединение **033-1G** (26.8 г, 81.6 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в метаноле (201 мл) и добавляли смесь хлороводород/метанол (4 М, 67.3 мл, 3.30 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 35°С в течение 16 часов. После окончания реакции смесь доводили до pH 12 и экстрагировали 30 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **033-1H**. LCMS: (ESI) m/z = 229.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.62 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 7.31 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.21 (с, 1H), 6.01 (с, 2H), 3.42 (с, 2H), 2.89-2.93 (м, 2H), 2.30-2.34 (м, 2H), 1.23 (с, 6H).

Стадия 8: Синтез соединения **033-1**

Соединение **001-1** (138.23 мг, 605.38 мкмоль, 1 экв.) и **033-1H** (0.2 г, 605.38 мкмоль,

1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (234.72 мг, 1.82 ммоль, 316.34 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции добавляли 10 мл воды, выпадал твердый осадок. Твердый осадок отфильтровывали, получая соединение **033-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 521.02 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1.23 (с, 6 H), 3.58 - 3.74 (м, 4 H), 4.22 (ушир.д, $J = 11.04$ Гц, 2 H), 5.91 (с, 2 H), 7.16 - 7.23 (м, 2 H), 7.26 - 7.34 (м, 2 H), 7.54 (с, 1 H), 7.69 (д, $J = 2.01$ Гц, 1 H).

Стадия 9: Синтез трифторацетата соединения 033-2

Соединение **033-1** (300 мг, 574.45 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл), и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь упаривали, получая трифторацетат соединения **033-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 402.92 [M+H]^+$.

Стадия 10: Синтез соединения 033-3

Соединение **033-2** трифторацетат (220 мг, 544.47 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и затем добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (142.60 мг, 653.36 мкмоль, 150.10 мкл, 1.2 экв.) и триэтиламин (165.28 мг, 1.63 ммоль, 227.35 мкл, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10:1-3:1), получая соединение **033-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 502.92 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 1.55$ (с, 9 H), 3.62 - 3.90 (м, 2 H), 4.27 - 4.52 (м, 2 H), 4.60 - 4.82 (м, 2 H), 6.19 (с, 2 H), 7.75 (д, $J = 2.01$ Гц, 1 H).

Стадия 11: Синтез соединения 033-4

Соединение **033-3** (250 мг, 495.86 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли триэтилендиамин (5.56 мг, 49.59 мкмоль, 5.45 мкл, 0.1 экв.), **001-2A** (94.73 мг, 595.03 мкмоль, 1.2 экв.) и карбонат цезия (242.34 мг, 743.78 мкмоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После окончания реакции смесь упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол = 10:1-5:1), получая соединение **033-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 626.12 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1.47 (с, 9 H), 1.77 - 1.92 (м, 2 H), 1.96 - 2.16 (м, 3 H), 2.74 (с, 1 H), 2.79 - 2.90 (м, 2 H), 3.04 - 3.19 (м, 2 H), 3.66 (ушир.д, $J = 10.54$ Гц, 2 H), 3.90 - 4.11 (м, 2 H), 4.30 (ушир.с, 2 H), 4.60 (ушир.с, 2 H), 5.15 - 5.38 (м, 1 H), 6.06 - 6.22 (м, 1 H), 6.16 (ушир.с, 1 H), 7.92 - 8.05 (м, 1

Н).

Стадия **12**: Синтез соединения **033-5**

Соединение **033-4** (0.25, 398.78 мкмоль, 1 экв.), соединение **016-1** (327.48 мг, 518.41 мкмоль, 1.3 экв.) и фосфат калия (253.94 мг, 1.20 ммоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан и воду (0.4 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли в атмосфере азота [(бис(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)палладий(II) хлорид (26.66 мг, 39.88 мкмоль, 0.1 экв.)]. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 12 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 3 мл воды, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0-1:2, дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **033-5**. LCMS: (ESI) $m/z = 1051.4 [M+H]^+$.

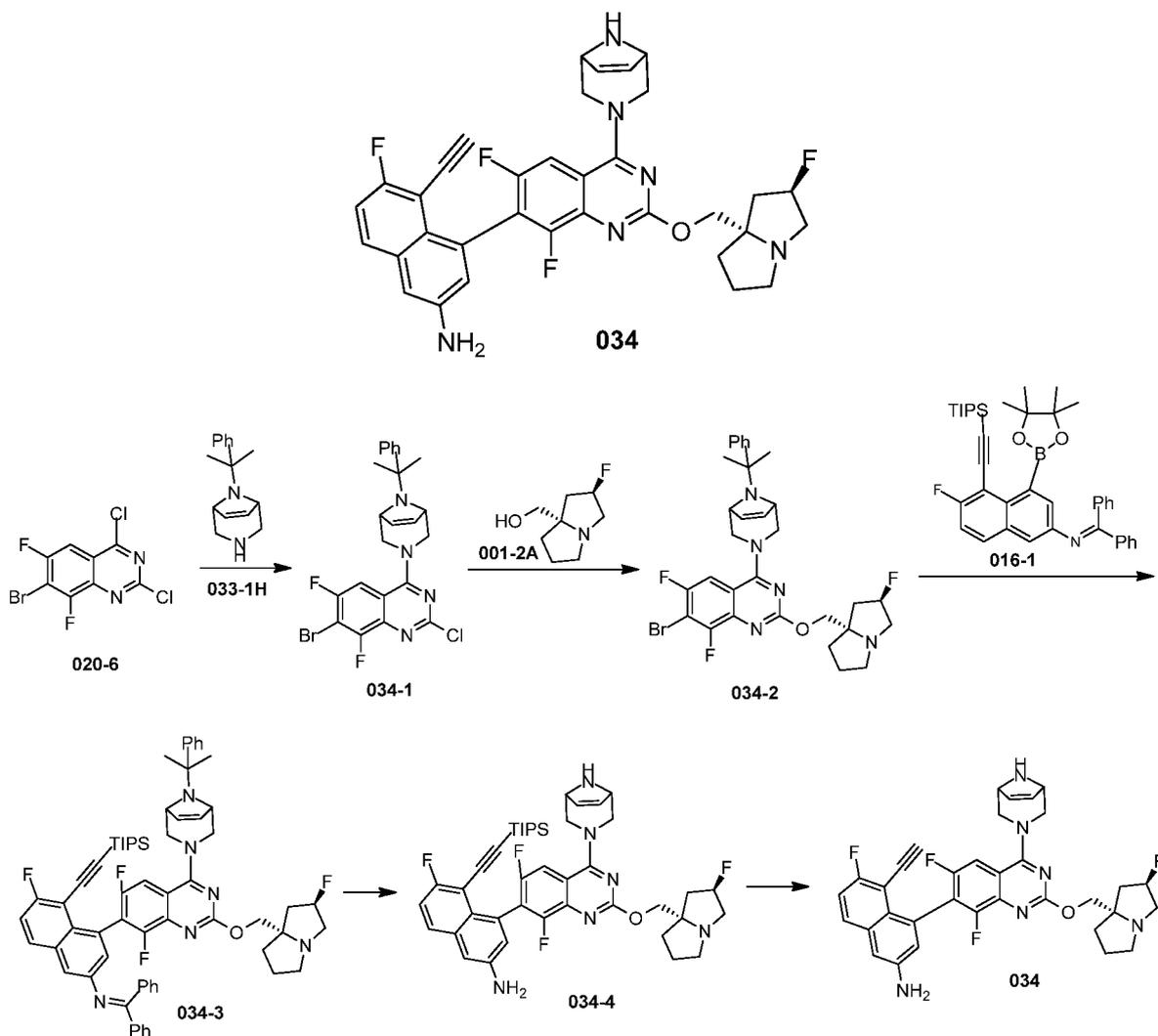
Стадия **13**: Синтез гидрохлорида соединения **033-6**

Соединение **033-5** (0.13 г, 123.60 мкмоль, 1 экв.) добавляли в смесь хлороводород/метанол (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 18°C в течение 2 часов. После окончания реакции реакционный раствор упаривали. Сырой продукт суспендировали в 5 мл этилацетата 1 час и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали 2 мл этилацетата и упаривали на роторном испарителе досуха, получая гидрохлорид соединения **033-6**. LCMS: (ESI) $m/z = 787.3 [M+H]^+$.

Стадия **14**: Синтез соединения **033**

Соединение **033-6** (0.02 г, 24.28 мкмоль, 1 экв., HCl) добавляли в N,N-диметилформамид (1 мл) и добавляли карбонат калия (33.55 мг, 242.75 мкмоль, 10 экв.) и фторид цезия (7.37 мг, 48.55 мкмоль, 1.79 мкл, 2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 60°C в течение 15 часов. Согласно данным LCMS мониторинга происходило полное превращение в продукт. В реакционный раствор добавляли 5 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырое соединение **033**. LCMS: (ESI) $m/z = 631.1 [M+H]^+$.

Пример 34

Стадия 1: Синтез соединения **034-1**

Соединение **020-6** (0.5 г, 1.59 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (10 мл) и добавляли соединение **033-1H** (400.05 мг, 1.75 ммоль, 1.1 экв.) и триэтиламин (322.35 мг, 3.19 ммоль, 443.40 мкл, 2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 18°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь промывали два раза по 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт суспендировали при перемешивании 1 час в 10 мл растворителя (петролейный эфир: метил-трет-бутиловый эфир = 3:1) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 10 мл растворителей в том же соотношении, получая соединение **034-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 505.1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 7.63$ (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.44 - 7.34 (м, 3H), 7.30 - 7.25 (м, 1H), 5.99 (с, 2H), 4.29 (д, $J = 11.2$ Гц, 2H), 3.78 (с, 2H), 3.70 (д, $J = 11.6$ Гц, 2H), 1.31 (с, 6H).

Стадия 2: Синтез соединения 034-2

Соединение **034-1** (0.35 г, 691.99 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (2 мл) и N,N-диметилформамид (2 мл), и добавляли карбонат цезия (676.40 мг, 2.08 ммоль, 3 экв.), соединение **001-2A** (132.20 мг, 830.39 мкмоль, 1.2 экв.) и триэтилендиамин (23.29 мг, 207.60 мкмоль, 22.83 мкл, 0.3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 17 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в 10 мл метил-трет-бутилового эфира, промывали два раза по 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, затем 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **034-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 628.0 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 7.65-7.60$ (м, 2H), 7.40 - 7.32 (м, 3H), 7.30 - 7.28 (м, 1H), 5.97 - 5.93 (м, 2H), 5.40 - 5.15 (м, 1H), 4.34 - 4.22 (м, 2H), 4.16 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 4.02 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 3.75-3.71 (м, 2H), 3.69-3.60 (м, 2H), 3.30 - 3.17 (м, 2H), 3.15 - 3.08 (м, 1H), 3.01 - 2.92 (м, 1H), 2.33 - 2.06 (м, 3H), 1.98 - 1.80 (м, 3H), 1.30 (с, 6H).

Стадия 3: Синтез соединения 034-3

Соединение **034-2** (0.3 г, 477.31 мкмоль, 1 экв.), соединение **016-1** (452.27 мг, 715.96 мкмоль, 1.5 экв.) и фосфат калия (303.95 мг, 1.43 ммоль, 3 экв.) добавляли в толуол (3 мл) и воду (0.6 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли [(бис(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)палладий(II) хлорид (31.91 мг, 47.73 мкмоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 4.5 часов. По данным LCMS мониторинга, присутствовало небольшое количество исходного вещества и детектировался сигнал продукта. 20 мл воды добавляли в реакционный раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-0:1, дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **034-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 1053.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 7.81 - 7.76$ (м, 2H), 7.67 - 7.62 (м, 3H), 7.52 - 7.47 (м, 1H), 7.46 - 7.31 (м, 5H), 7.30-7.28 (м, 1H), 7.26 - 7.22 (м, 3H), 7.21 - 7.17 (м, 2H), 7.15 - 7.10 (м, 2H), 6.96 - 6.90 (м, 1H), 6.12 - 6.06 (м, 1H), 5.98-5.94 (м, 1H), 5.36 - 5.18 (м, 1H), 4.65-4.58 (м, 1H), 4.22 - 4.08 (м, 1H), 4.06 - 3.97 (м, 1H),

3.94 - 3.87 (м, 1H), 3.85 - 3.77 (м, 2H), 3.70-3.68 (м, 1H), 3.50-3.43 (м, 1H), 3.30 - 3.13 (м, 3H), 3.02 - 2.92 (м, 1H), 2.33 - 2.13 (м, 3H), 1.94 - 1.85 (м, 3H), 1.25 (с, 6H), 0.93 - 0.81 (м, 18H), 0.59-0.51 (м, 3H).

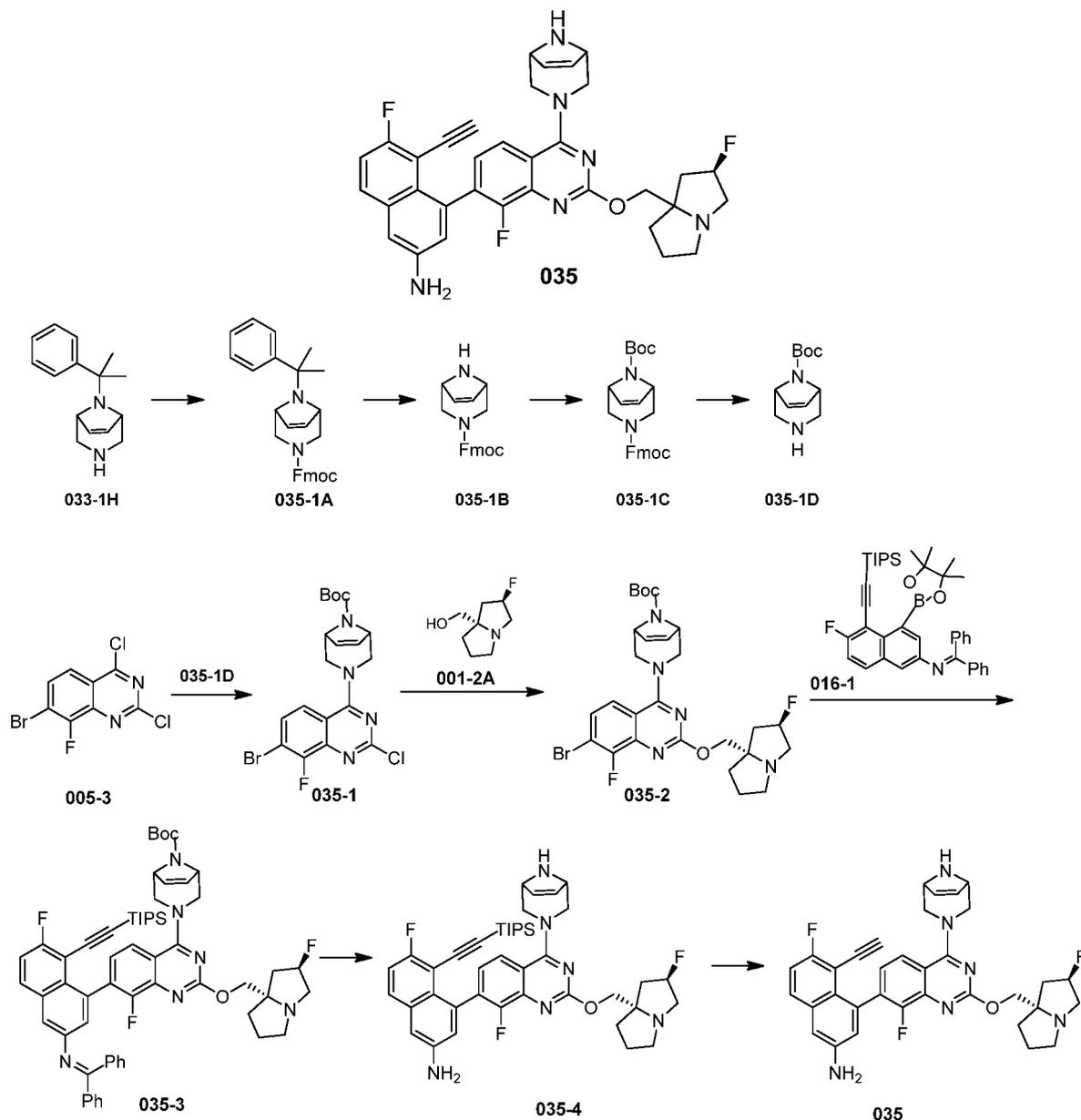
Стадия 4: Синтез соединения **034-4**

Соединение **034-3** (0.23 г, 218.35 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали 0.5 часа. После окончания реакции реакционный раствор упаривали и разводили добавлением 5 мл этилацетата. Смесь промывали два раза по 5 мл воды, промывали 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **034-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 771.3 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **034**

Соединение **034-4** (0.27 г, 350.21 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (3 мл) и добавляли карбонат калия (242.01 мг, 1.75 ммоль, 5 экв.) и фторид цезия (106.39 мг, 700.41 мкмоль, 2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 60°C в течение 5 часов. После окончания реакции реакционный раствор разводили добавлением 10 мл этилацетата и промывали 10 мл воды. Водную фазу дополнительно экстрагировали 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 3 раза по 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт суспендировали при перемешивании в смеси растворителей (н-гептан:этилацетат = 5:1) 1 час и фильтровали. Осадок на фильтре промывали три раза по 3 мл смеси растворителей в том же соотношении, упаривали на ротаторном испарителе досуха и очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза А: вода (0.04% соляной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: ацетонитрил %: 10%-35%, 8 мин). Нужные фракции доводили до рН 8 добавлением 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **034**. LCMS: (ESI) $m/z = 615.2 [M+H]^+$.

Пример 35

Стадия 1: Синтез соединения **035-1A**

Соединение **033-1H** (18.6 г) растворяли в тетрагидрофуране (190 мл), затем добавляли 9-флуоренилметил хлорформиат (20.5 г, 79.4 ммоль, 1.00 экв.) и карбонат натрия (25.2 г, 238.2 ммоль, 3.00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 100 мл этилацетата и 200 мл воды для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **035-1A**. LCMS: (ESI) $m/z = 451.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 7.76$ (д, $J = 13.6$ Гц, 2H), 7.54-7.61 (м, 4H), 7.24-7.40 (м, 7H), 5.93-6.01 (м, 2H), 4.34-4.40 (м, 2H), 4.21 (с, 1H), 3.70 (т, $J = 2$ Гц, 2H), 3.55-3.59 (м, 2H), 3.15-3.23 (м, 2H), 1.27 (д, $J = 2.4$ Гц, 6H).

Стадия 2: Синтез соединения 035-1B

Соединение **035-1A** (9.52 г, 21.1 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (192 мл), и раствор перемешивали при 75°C в течение 16 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 20 мл воды и доводили до pH 9. Затем смесь экстрагировали 20 мл дихлорметана. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт суспендировали в 6 мл н-гептана при 25 °C в течение 2 часов и фильтровали, получая соединение **035-1B**. LCMS: (ESI) $m/z = 333.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 7.77$ (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.41 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.33 (т, $J = 6$ Гц, 2H), 6.18-6.27 (м, 2H), 4.38-4.42 (м, 2H), 4.23 (с, 1H), 3.88 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H), 3.82 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.72 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.21-3.60 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения 035-1C

Соединение **035-1B** (1.00 г) растворяли в тетрагидрофуране (10.0 мл), затем добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (764 мг, 3.50 ммоль, 804 мкл, 1.20 экв.) и триэтиламин (885 мг, 8.75 ммоль, 1.22 мл, 3.00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь экстрагировали 10 мл этилацетата и 10 мл воды. Органическую фазу промывали 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **035-1C**. LCMS: (ESI) $m/z = 433.2 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 035-1D

Соединение **035-1C** (5.69 г) растворяли в этаноле (60.0 мл), затем добавляли диметиламин (34.4 г, 251.8 ммоль, 33% чистота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После окончания реакции смесь экстрагировали 40 мл этилацетата и 40 мл раствора лимонной кислоты. Водную фазу доводили до pH 9 и фильтровали. Фильтрат экстрагировали 40 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **035-1D**. LCMS: (ESI) $m/z = 211.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 6.22$ (д, $J = 10$ Гц, 2H), 4.40 (д, $J = 38.8$ Гц, 2H), 2.89-3.01 (м, 2H), 2.40 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.49 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез соединения 035-1

Соединение **005-3** (0.5 г, 1.69 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане

(5 мл) и добавляли триэтиламин (512.92 мг, 5.07 ммоль, 705.53 мкл, 3 экв.) и **035-1D** (426.34 мг, 2.03 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. После окончания реакции смесь упаривали. Полученный остаток растворяли в 20 мл дихлорметана, промывали один раз 10 мл воды, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **035-1**. LCMS: (ESI) $m/z = 468.9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7.55-7.39 (м, 2H), 6.17 (с, 2H), 4.80-4.60 (м, 2H), 4.51- 4.25 (м, 2H), 3.88-3.58 (м, 2H), 1.57-1.51 (м, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения **035-2**

Соединение **035-1** (0.9 г, 1.92 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (9 мл) и безводном тетрагидрофуране (9 мл), затем добавляли соединение **001-2A** (366.03 мг, 2.30 ммоль, 1.2 экв.), карбонат цезия (1.87 г, 5.75 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (64.47 мг, 574.79 мкмоль, 63.21 мкл, 0.3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. После окончания реакции добавляли в реакционный раствор 10 мл воды и 15 мл этилацетата. Смесь перемешивали 5 мин и оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз 15 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:0~50:50, добавляли триэтиламин 5 частей на тысячу в этилацетат), получая соединение **035-2**. LCMS: (ESI) $m/z = 592.1 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7.37 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.29-7.23 (м, 1H), 6.13 (с, 2H), 5.38-5.17(м, 1H), 4.76-4.56 (м, 2H), 4.45-4.25 (м, 2H), 4.24-4.04 (м, 2H), 3.81-3.53 (м, 2H), 3.30-3.11 (м, 3H), 3.02-2.92 (м, 1H), 2.32-2.09 (м, 3H), 2.00-1.81 (м, 3H), 1.56-1.48 (м, 9H).

Стадия 7: Синтез соединения **035-3**

В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **035-2** (0.8 г, 1.35 ммоль, 1 экв.), безводный тетрагидрофуран (8 мл), безводный фосфат калия (859.87 мг, 4.05 ммоль, 3 экв.) и воду (4 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот и добавляли [(н-бутилбис(1-адамантил)фосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий (III) хлорид (98.34 мг, 135.03 мкмоль, 0.1 экв.). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот, и полученную смесь нагревали до 60 °C. Добавляли раствор соединения **016-1** (1.19 г, 1.89 ммоль, 1.4 экв.) в безводном тетрагидрофуране (8 мл), и полученную смесь выдерживали

для прохождения реакции при 60°C в течение 3 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Добавляли 20 мл этилацетата, и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование в градиенте: петролейный эфир: этилацетат = 100:0~50:50, добавляли трэтиламин 5 частей на тысячу в этилацетат), получая соединение **035-3**. LCMS: (ESI) $m/z = 1017.5 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.83-7.71 (м, 2H), 7.65 (дд, J = 9.0, 5.8 Гц, 1H), 7.53-7.40 (м, 4H), 7.36-7.10 (м, 8H), 6.93 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 6.89-6.86 (м, 1H), 6.25 (ушир.с, 1 H), 6.18-6.12 (м, 1H), 5.39-5.12 (м, 1 H), 4.85-4.49 (м, 3H), 4.26-4.00 (м, 2H), 3.96- 3.68 (м, 1H), 3.66-3.38 (м, 1H), 3.32-3.11 (м, 3H), 3.05-2.90 (м, 1H), 2.36-2.14 (м, 3H), 2.00-1.80 (м, 3H), 1.59 (с, 9H), 0.90-0.76 (м, 18H), 0.59-0.43 (м, 3H).

Стадия 8: Синтез соединения **035-4**

К соединению **035-3** (0.8 г, 786.39 мкмоль, 1 экв.) добавляли смесь хлороводород/метанол (4 М, 8.00 мл, 40.69 экв.), и полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. После окончания реакции реакционный раствор упаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток затем суспендировали при перемешивании в смеси растворителей (этилацетат: дихлорметан = 5:1, 20 мл) в течение 0.5 часа. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме, получая соединение **035-4**. LCMS: (ESI) $m/z = 753.3 [M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез соединения **035**

Соединение **035-4** (0.7 г, 847.56 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (7 мл) и добавляли безводный карбонат калия (2.34 г, 16.95 ммоль, 20 экв.) и фторид цезия (643.73 мг, 4.24 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 часов. После окончания реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 20 мл этилацетата. Маточный раствор промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии по следующей методике: колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода

(0.04% соляной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрил: 5%-25%, 8 мин. Нужные фракции доводили до pH 9, добавляя по каплям водный аммиак, и затем упаривали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Полученный остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл*2) и упаривали при пониженном давлении, получая соединение **035**. LCMS: (ESI) $m/z = 597.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7.65 (дд, $J = 9.0, 5.8$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.21 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.12-7.01 (м, 2H), 6.95 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.29-6.22 (м, 2H), 5.38-5.18 (м, 1H), 4.48-4.38 (м, 2H), 4.29-4.18 (м, 1H), 4.00-3.93 (м, 2H), 3.90 (с, 1H), 3.79-3.72 (м, 2H), 3.31-3.22 (м, 2H), 3.17 (с, 1H), 3.01-2.94 (м, 1H), 2.72 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 2.34-2.15 (м, 3H), 2.03-1.84 (м, 3H).

Результаты биологических тестов:

Пример теста 1. Тест активности ингибирования KRAS^{G12D}

1. Цель

Проводили скрининг методом резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET) с целью найти соединения, которые могут эффективно ингибировать связывание KRAS с ГТФ.

2. Расходные материалы и приборы

Таблица 3: Расходные материалы и приборы

Название	Производитель	Номер
HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота) pH 7.3	Thermo Fisher Scientific	BP299-500
Хлорид натрия	Promega	V4221
ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота)	EMD Millipore	324506
Tween 20	BIO-RAID	1706531
Хлорид магния	MP Biomedicals	191421
Bodipy GDP (гуанозин 5'-дифосфат, BODIPY™ FL 2'-(или -3')-O-(N-(2-аминоэтил)уретан), бис(триэтиламмониевая) соль)	Yingjie	G22360
ГТФ (гуанин-5'-трифосфат)	Sigma	G8877
Ть-SA (Тербий-меченый стрептавидин)	Yingjie	PV3576
SOS белок		
Белок KRAS ^{G12D} (вирусный онкоген саркомы крыс Кирстен)		
Планшет для соединений	Labcyte	LP-0200
Планшет для анализа	Perkin Elmer	6008269
Центрифужные пробирки 15мл	Corning	430791
Центрифужные пробирки 1.5мл	Axygen	MCT-150-C
Автоматический пробоотборник Dragonfly	TTP	
Bravo	Agilent	

Echo 550	Labcyte	
Envision	Perkin Elmer	

3. Приготовление реагентов

а. Стоковые реагенты:

1) Буфер для обмена нуклеотида в KRAS

Отмеряли 20 мл 1000мМ HEPES, 20 мл 500мМ EDTA, 10 мл 5 М хлорид натрия, 0.1 мл 100% Tween 20 и 949.9 мл воды и готовили 1 л раствора. Раствор стерилизовали фильтрованием и хранили при 4°C.

2) Буфер для теста с KRAS

Отмеряли 20 мл 1000 мМ HEPES, 10 мл 1000мМ хлорид магния, 30 мл 5 М хлорид натрия, 0.05 мл 100% Tween 20 и 939.95мл воды и готовили 1 л раствора. Раствор стерилизовали фильтрованием и хранили при 4°C.

3) Смесь KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA

Отмеряли 9.5 мкл 95 мкМ раствора белка KRAS^{G12D} и 440.5 мкл буфера для обмена нуклеотида в KRAS и смешивали. Смесь инкубировали при комнатной температуре 1 час и затем готовили 1 л раствора с 8.4 мкл 17.9 мкМ Tb-SA, 1.8 мкл 5мМ Bodipy GDP и 9539.8 мкл буфера для теста с KRAS. После перемешивания раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре на 6 часов и хранили при -80°C.

б. Реагенты для проведения теста:

1) Раствор KRAS киназы

Отмеряли 73.3 мкл смеси KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA и 2126.7 мкл буфера для теста с KRAS и готовили 2200 мкл раствора.

2) Смесь SOS/ГТФ

Отмеряли 1.59 мкл 166 мкМ раствора SOS белка, 198 мкл 100 мМ ГТФ и 2000.41 мкл буфера для теста с KRAS и готовили 2200 мкл раствора.

4. Процесс тестирования

1) Концентрация стокового раствора контрольного соединения составляла 1 мМ, и концентрация стокового раствора тестируемого соединения составляла 10 мМ. 9 мкл раствора контрольного соединения и тестируемого соединения переносили в 384-LDV планшет;

2) Проводили серийные 3-кратные разведения соединения до 10 концентраций на

LDV планшете путем добавлением Bravo;

3) 9 нл соединений с LDV планшета переносили на планшет для анализа с помощью ECHO;

4) 3 мкл 3 нМ Kras/0.5 нМ TB-SA/30 нМ смеси BodipyGDP и 3 мкл Ras буфера последовательно добавляли в каждую лунку планшета для анализа с помощью автоматического пробоотборника Dragonfly, и планшет для анализа центрифугировали при 1000об/мин в течение 1 минуты;

5) Планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре 1 час;

6) 3 мкл 120 нМ смеси SOS/9 мМ ГТФ добавляли в каждую лунку планшета для анализа с помощью автоматического пробоотборника Dragonfly, и планшет для анализа центрифугировали при 1000об/мин в течение 1 минуты;

7) Планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре 1 час;

8) Планшет считывали в приборе Envision и регистрировали полученные значения;

9) Полученные значения анализировали с помощью Excel и Xlfit, и вычисляли значения IC₅₀ для тестируемых соединений.

5. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Значения IC₅₀ соединений в ингибировании фермента KRAS^{G12D}

Соединение	KRAS ^{G12D} IC ₅₀ (нМ)
Соединение 001 формиат	9.2
Соединение 004	0.5
Соединение 005 гидрохлорид	0.1
Соединение 007 гидрохлорид	0.4
Соединение 008 гидрохлорид	1.3
Соединение 020 формиат	6.6
Соединение 027 гидрохлорид	38.6

Заключение по результатам исследования: Соединения по настоящему изобретению оказывают значительное ингибирующее действие на фермент KRAS^{G12D}.

Пример теста 2. Тестирование ингибирования p-ERK в клетках AGS

1. Цель

Проводили скрининг методом конкурентного HTRF-анализа с целью найти соединения, которые могут эффективно ингибировать p-ERK в клетках AGS.

2. Процесс тестирования

1) Клетки AGS инокулировали в прозрачный 96-луночный планшет для культур

клеток, и в каждой лунке содержалось 80мкл суспензии клеток и 10000 клеток. Планшет для культур клеток инкубировали в инкубаторе с содержанием диоксида углерода при 37°C в течение ночи;

2) После окончания инкубирования отбрасывали клеточный супернатант. В каждую лунку добавляли 80 мкл среды, содержащей 0.02% плазмы крови. Планшет для культур клеток инкубировали в инкубаторе с содержанием диоксида углерода при 37°C в течение ночи;

3) Отбирали 2 мкл соединения и добавляли в 78 мкл клеточной среды. После тщательного перемешивания полученной смеси отбирали 20 мкл раствора соединения и добавляли в соответствующую лунку планшета для культур клеток. Планшет для культур клеток снова помещали в инкубатор с содержанием диоксида углерода и инкубировали еще 3 часа;

4) После окончания инкубирования отбрасывали клеточный супернатант. Добавляли в каждую лунку 50 мкл 1X клеточного лизата. Смесь инкубировали при встряхивании при комнатной температуре 30 минут;

5) Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate антитела и Phospho-ERK1/2 d2 антитела разводили в 20 раз буфером для детектирования;

6) Отмеряли 16 мкл супернатанта клеточного лизата и добавляли в каждую лунку нового 384-луночного белого микропланшета, и затем добавляли 2 мкл разведенного раствора Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate антител и 2 мкл разведенного раствора Phospho-ERK1/2 d2 антител. Смесь инкубировали при комнатной температуре по меньшей мере 4 часа;

7) После окончания инкубирования считывали значения HTRF на многопротокольном анализаторе: возбуждение: 320нм, испускание: 615нм, 665нм;

8). Вычисляли значение IC₅₀ для тестируемых соединений.

3 Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Значения IC₅₀ для соединений в ингибировании p-ERK в клетках AGS

Соединение	AGS p-ERK IC ₅₀ (нМ)
Соединение 001 формиат	291.8
Соединение 004	31.4
Соединение 005 гидрохлорид	147.3
Соединение 006 гидрохлорид	67.1

Заключение по результатам исследования: Соединения по настоящему изобретению оказывают значительное ингибирующее действие на p-ERK в клетках AGS.

Пример теста 3. Тестирование ингибирования p-ERK в клетках GP2D

1. Цель

Проводили скрининг методом конкурентного HTRF-анализа с целью найти соединения, которые могут эффективно ингибировать p-ERK в клетках GP2D.

2. Процесс тестирования

1) Клетки GP2D инокулировали в прозрачный 96-луночный планшет для культур клеток, и в каждой лунке содержалось 80мкл суспензии клеток и 8000 клеток. Планшет для культур клеток инкубировали в инкубаторе с содержанием диоксида углерода при 37°C в течение ночи;

2) Отбирали 2 мкл соединения и добавляли в 78 мкл клеточной среды. После тщательного перемешивания полученной смеси отбирали 20 мкл раствора соединения и добавляли в соответствующую лунку планшета для культур клеток. Планшет для культур клеток снова помещали в инкубатор с содержанием диоксида углерода и инкубировали еще 1 час;

3) После окончания инкубирования, клеточный супернатант отбрасывали. Добавляли в каждую лунку 50 мкл 1X клеточного лизата. Смесь инкубировали при встряхивании при комнатной температуре 30 минут;

4) Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate антитела и Phospho-ERK1/2 d2 антитела разводили в 20 раз буфером для детектирования;

5) Отмеряли 16 мкл супернатанта клеточного лизата и добавляли в каждую лунку нового 384-луночного белого микропланшета, и затем добавляли 2 мкл разведенного раствора Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate антител и 2 мкл разведенного раствора Phospho-ERK1/2 d2 антител. Смесь инкубировали при комнатной температуре по меньшей мере 4 часа;

6) После окончания инкубирования считывали значения HTRF на многопротокольном анализаторе: возбуждение: 320нм, испускание: 615нм, 665нм;

7). Вычисляли значение IC₅₀ для тестируемых соединений.

3 Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Значения IC₅₀ для соединений в ингибировании p-ERK в клетках GP2D

Соединение	GP2D p-ERK IC ₅₀ (нМ)
Соединение 010 гидрохлорид	0.055
Соединение 011 гидрохлорид	0.016
Соединение 012 формиат	0.71
Соединение 013 гидрохлорид	0.88
Соединение 014	0.43
Соединение 016В	0.67
Соединение 018 трифторацетат	1.6
Соединение 019 гидрохлорид	21.4
Соединение 022 формиат	11.6
Соединение 024 формиат	4.4

Заключение по результатам исследования: Соединения по настоящему изобретению оказывают значительное ингибирующее действие на p-ERK в клетках GP2D.

Пример теста 4. Исследование подавления пролиферации клеток GP2D

1. Цель исследования:

Целью данного исследования было верифицировать ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию KRAS G12D мутировавших клеток GP2D рака поджелудочной железы человека.

2. Материалы для проведения исследования:

Линию клеток GP2D, среду DMEM и смесь антибиотиков пенициллин/стрептомицин покупали в Wisent; эмбриональную телячью сыворотку покупали в Biosera; и реагент CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay (реагент для 3D клеточного теста определения жизнеспособности клеток методом хемилюминисценции) покупали в Promega.

3. Методика проведения исследования:

Клетки GP2D высевали в 96-луночный микропланшет с U-образным дном для выращивания культур клеток. Каждая лунка содержала 80 мкл суспензии клеток, содержащей 2000 клеток GP2D. Планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе с содержанием CO₂. Проводили серийные 5-кратные разведения тестируемого соединения пипеткой, получая 8 концентраций от 200 мкМ до 2.56 нМ для проведения клеточного анализа в двух повторностях. Помещали 78 мкл среды в промежуточный планшет, и затем переносили по 2 мкл раствора соединения на лунку в виде градиента концентраций согласно позиции. Смесь перемешивали и переносили по 20 мкл на лунку в планшет с клетками. Концентрация соединения, перенесенного в планшет с клетками, составляла от 1 мкМ до 0.0128 нМ. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с содержанием CO₂ в

течение 5 дней. В конце инкубирования планшета с добавленными соединениями добавляли по 100 мкл на лунку реагента для клеточного теста определения жизнеспособности клеток методом хемиллюминисценции, и планшет инкубировали при комнатной температуре 10 минут для стабилизации сигнала люминисценции. Проводили считывание планшета в многопротокольном анализаторе.

4. Анализ полученных результатов:

Полученные данные переводили в показатель степени ингибирования, используя уравнение $(\text{Образец-Мин})/(\text{Макс-Мин}) \cdot 100\%$. Значение IC₅₀ получали в модели построения кривой по четырем параметрам ("log(ингибитор) vs. ответ – Переменный угловой коэффициент" в программе GraphPad Prism).

5. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Значение IC₅₀ для тестируемых соединений в ингибировании пролиферации клеток GP2D

Соединение	GP2D IC ₅₀ (нМ)
Соединение 006 гидрохлорид	2.04
Соединение 010 гидрохлорид	3.6
Соединение 011 гидрохлорид	6.2
Соединение 012 формиат	0.94
Соединение 024 формиат	16

Заключение по результатам исследования: Соединения по настоящему изобретению оказывают существенное ингибирующее действие на пролиферацию клеток GP2D.

Пример теста 5: Анализ SOS1-опосредуемой способности связывания KRAS^{G12D} с эффекторным белком c-Raf

1. Цель

Проводили скрининг методом резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET) с целью найти соединения, которые могут эффективно ингибировать связывание KRAS^{G12D} с c-Raf, эффекторным белком в сигнальном пути MAPK.

2. Методика проведения исследования

2.1 Приготовление 1x буфера для проведения ферментной реакции:

Таблица 8: Реакционные буферы

1×буфер	Стоковая концентрация	Кратность разведения	Концентрация в тесте
Нерес pH7.4	1 М	40	25 мМ
NaCl ₂	5 М	40	125 мМ
MgCl ₂	1 М	200	5 мМ
Tween20	1%	100	0.01%
BSA	7.50%	75	0.10%
DTT	1 М	1000	1 мМ
H ₂ O		/	
Всего		/	

2.2 Приготовление фермента KRAS G12D (2×):

Таблица 9. KRAS G12D фермент

Раствор KRAS ^{G12D}			
Реагент	Стоковая концентрация	2× концентрация в тесте	Концентрация в тесте
KRAS G12D	41.667 мкМ	200 нМ	100 нМ
1× реакционный буфер	/	/	/

2.3 Приготовление смеси субстрата и антитела (2×):

Таблица 10. Смесь субстрата и антител

2× c-Raf/SOS1/ГТФ/ MAb Anti 6HIS-d2/ MAb Anti GST-Eu			
Реагент	Стоковая концентрация	2х концентрация в тесте	Концентрация в тесте
SOS1	14 мкМ	50 нМ	25 нМ
c-Raf	13 мкМ	50 нМ	25 нМ
ГТФ	50 мМ	100 мкМ	50 мкМ
MAb Anti 6HIS-d2	200×	/	/
MAb Anti GST-Eu скуптате	200×	/	/
1× детектирующий буфер		/	

3. Скрининг соединений:

- 1) Проводили серийные 5-кратные разведения соединения ДМСО в планшете для разведения, где исходная концентрация соединений составляла 10 мкМ.
- 2) Соединения переносили с помощью Echo в 384-луночный реакционный планшет по 100 мкл на лунку.
- 3) 5 мкл фермента KRAS G12D добавляли в каждую лунку реакционного планшета.
- 4) Планшеты герметично закрывали пленкой и центрифугировали при 1000g в течение 30 секунд, затем инкубировали при комнатной температуре 15 минут.
- 5) Готовили 2x смесь cRaf/SOS1/ГТФ/MAb Anti 6HIS-d2/MAb Anti GST-Eu с 1x буфером для проведения ферментной реакции и добавляли 5 мкл смеси в реакционный планшет.
- 6) Полученную смесь центрифугировали при 1000g в течение 30 секунд и проводили реакцию при комнатной температуре 2 часа.
- 7) Считывали сигнал флуоресценции при 615 нм (Cryptate) и 665 нм (XL665) в планшет-ридере BMG.
- 8) Анализ полученных результатов проводили с помощью программы Graphpad 7.0, вычисляя значение IC₅₀.

4. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 11:

Таблица 11. Значения IC₅₀ для тестируемых соединений в тесте активности KRAS^{G12D}

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
Соединение 014	11.97
Соединение 016B	6.23
Соединение 034	22.49

Заключение по результатам исследования: Соединения по настоящему изобретению способны существенно ингибировать активность KRAS^{G12D}.

Пример теста 6: Исследование связывания с белками крови (РРВ)

Методика проведения исследования: отмеряли 995 мкл пустой плазмы разных видов и добавляли 5 мкл рабочего раствора тестируемого соединения (400 мкМ) или рабочего раствора варфарина (400 мкМ) так, чтобы финальные концентрации тестируемого соединения и варфарина в плазме составляли 2 мкМ. Образцы тщательно

перемешивали. Финальная концентрация ДМСО (органическая фаза) составляла 0.5%. 50 мкл образцов плазмы с тестируемым соединением и варфарином пипеткой переносили в планшет для образцов (в трех повторностях), и сразу добавляли соответствующие объемы пустой плазмы или буфера, так чтобы финальный объем в каждой лунке с образцом составлял 100 мкл, где объемное соотношение плазма:диализный буфер составляло 1:1. Затем в каждый образец добавляли 500 мкл останавливающего раствора. Полученные образцы использовали как T_0 образцы для определения выделяемости и стабильности. Эти T_0 образцы хранили при 2-8°C, до последующей обработки вместе с другими образцами после диализа. 150 мкл образцов плазмы с тестируемым соединением и варфарином добавляли в дозирующую часть каждой диализной ячейки, и 150 мкл пустого диализного буфера добавляли в соответствующие приемные части диализной ячейки. Планшет для проведения диализа затем помещали во влажный инкубатор с 5% CO₂ и инкубировали при встряхивании (примерно 100 об/мин) при 37°C в течение 4 часов. После окончания диализа 50 мкл образцов буфера после диализа и образцов плазмы после диализа переносили пипеткой в новый планшет для приема образцов. Добавляли в образцы соответствующий объем пустой плазмы или буферного раствора, соответственно, так чтобы финальный объем в каждой лунке составлял 100 мкл, где объемное соотношение плазма:диализный буфер составляло 1:1. Во всех образцах проводили осаждение белка и затем проводили анализ методом LC/MS/MS. Степень связывания и степень извлечения белка вычисляли по следующим формулам: % Несвязанного = $100 * F / T$, % Связанного = $100 - \% \text{ Несвязанного}$, % Извлечения = $100 * (F + T) / T_0$ (где F это площадь пика соединения в диализате после 4 часов диализа; T это площадь пика соединения в плазме после 4 часов диализа; T_0 это площадь пика соединения в образце плазмы в начальный момент времени). Полученные результаты исследования показаны в Таблице 12:

Таблица. 12 Результат исследования РРВ

Соединение	Несвязанный РРВ Н/D/C/R/M
010	2.9%/2.2%/1.9%/1.3%/2.0%
014	18.5%/3.0%/2.8%/2.0%/4.5%

Заключение: Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали сильное связывание с белками крови.

Пример теста 7: Исследование фармакокинетики соединений на мышах

Цель исследования: Определить параметры фармакокинетики исследуемых

соединений на мышах CD-1 *in vivo*.

Соединения смешивали с носителем 5% ДМСО/95% (10% HP- β -CD водный раствор), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачные растворы с концентрациями 0.2 мг/мл - 0.3 мг/мл. Отбирали самцов SD мышей возрастом от 7 до 10 недель и внутривенно вводили им тестируемое соединение. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и обрабатывали, получая плазму крови. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры с помощью программы Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA). Полученные результаты приведены в Таблице 13.

Таблица 13. Параметры фармакокинетики при внутривенном (IV) введении

Тестируемое соединение	010	014
Дозировка (мг/кг)	1.03	1.28
C ₀ (нМ)	712	953
T _{1/2} (ч)	8.1	5.7
Vd (л/кг)	25.0	25.6
Cl (мл/кг/мин)	61.4	77.0
AUC _{0-inf} (нМ.ч)	457	565

Соединения смешивали с носителем 5% ДМСО/95% (10% HP- β -CD водный раствор), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачные растворы с концентрациями 1.6 мг/мл – 4.0 мг/мл. Отбирали самцов SD мышей возрастом от 7 до 10 недель и перорально вводили тестируемое соединение. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и обрабатывали, получая плазму крови. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры с помощью программы Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA). Полученные результаты приведены в Таблице 14.

Таблица 14. Параметры фармакокинетики при пероральном (PO) введении

Тестируемое соединение	010 гидрохлорид	014
Дозировка (мг/кг)	5.54	16.0
C _{макс} (нМ)	54	524
T _{макс}	1.5	2.5
T _{1/2} (ч)	1.6	6.0
AUC _{0-inf} (нМ.ч)	125	1491
AUC _{0-t} (нМ.ч)	2.5	67.1

F%	5.1	20.5
----	-----	------

Примечание: $AUC_u = AUC_{0-inf} * \text{Несвязанный РРВ (Мышь)}$

Заключение: Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали хорошие параметры фармакокинетики в исследовании на мышах.

Пример теста 8: Исследование фармакокинетики соединений на крысах

Цель исследования: Определить параметры фармакокинетики исследуемых соединений на SD крысах *in vivo*.

Соединения смешивали с носителем 5% ДМСО/95% (10% HP- β -CD в воде), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачный раствор с концентрацией 0.3 мг/мл. Внутривенно вводили растворы тестируемого соединения. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и выделяли плазму. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры. Полученные результаты приведены в Таблице 15.

Таблица 15. Параметры фармакокинетики при внутривенном (IV) введении

Тестируемое соединение	014
Дозировка (мг/кг)	1.56
C ₀ (нМ)	971
T _{1/2} (ч)	0.56
Vd (л/кг)	5.89
Cl (мл/кг/мин)	271
AUC _{0-inf} (нМ.ч)	150

Соединения смешивали с носителем 5% ДМСО/95% (10% HP- β -CD в воде), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачный раствор с концентрацией 7 мг/мл. Перорально вводили растворы тестируемого соединения. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и выделяли плазму крови. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры. Полученные результаты приведены в Таблице 16.

Таблица 16. Параметры фармакокинетики при пероральном (PO) введении

Тестируемое соединение	014
Дозировка (мг/кг)	31.7
C _{max} (нМ)	182
T _{max}	2.0

$T_{1/2}$ (ч)	6.8
AUC_{0-inf} (нМ.ч)	427
F%	12.5

Заключение: Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали хорошие параметры фармакокинетики в исследовании на крысах.

Пример теста 9: Исследование фармакокинетики соединений на собаках

Цель исследования: Определить параметры фармакокинетики исследуемых соединений на собаках породы бигль *in vivo*.

Соединение 014 смешивали с носителем 20% ДМСО/60% ПЭГ400/20% (10% НР- β -CD в воде), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачный раствор с концентрацией 4 мг/мл. Внутривенно вводили растворы тестируемого соединения. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и выделяли плазму. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS и вычисляли фармакокинетические параметры. Полученные результаты приведены в Таблице 17.

Таблица 17. Параметры фармакокинетики при внутривенном (IV) введении

Тестируемое соединение	014
Дозировка (мг/кг)	1.56
C_0 (нМ)	971
$T_{1/2}$ (ч)	0.56
Vd (л/кг)	5.89
Cl (мл/кг/мин)	271
AUC_{0-inf} (нМ.ч)	150

Соединение 014 смешивали (15 мг/мл) с носителем 20% ДМСО/60% ПЭГ400/20% (10% НР- β -CD в воде), и полученную смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая растворы с концентрацией от 6 мг/мл до 15 мг/мл. Перорально вводили растворы тестируемого соединения. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и выделяли плазму крови. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры. Полученные результаты приведены в Таблице 18.

Таблица 18. Параметры фармакокинетики при пероральном (PO) введении

Тестируемое соединение	014
Дозировка (мг/кг)	32.1
C _{макс} (нМ)	439
T _{макс}	1.0
T _{1/2} (ч)	10.8
AUC _{0-inf} (нМ.ч)	969
F%	16.9

Заключение: Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали хорошие параметры фармакокинетики в исследовании на собаках.

Пример теста 10: Исследование фармакодинамики *in vivo*

Ксенографическая модель опухоли GP2D в безтимусных мышцах Balb/c:

Методика проведения теста: Создавали ксенографическую модель опухоли в безтимусных мышцах Balb/c подкожным трансплантатом клеток GP2D рака толстой кишки человека. 0.2 мл (2×10^6) клеток GP2D (добавляли Matrigel, и соотношение по объемам составляло 1:1) инокулировали подкожно в правый бок каждой мыши. Когда средний объем опухоли достигал 149 мм³, начинали введение с разделением животных по группам из 6 мышей в каждой группе. В день проведения исследования животным вводили лекарственное средство согласно разбиению на группы. Первая группа G1 служила отрицательным контролем, им вводили только 5%ДМСО+95%(10%HP-β-CD) через желудочный зонд. Группам от второй G2 до пятой G5 вводили соединение 014, дозировка и протокол введения показаны в Таблице 19.

Таблица 19. Исследование фармакодинамики тестируемого соединения на опухолевом трансплантате диффузной крупно-В-клеточной лимфомы человека TMD8 у мышей

Группа	Число животных	Тестируемое соединение	Доза (мг/кг)	Вводимая концентрация (мг/мл)	Вводимый объем (мл/кг)	Путь и частота введения
G1	6	Отрицательный контроль	н.д.	н.д.	н.д.	PO, BID*22
G2	6	Соединение 014	25	2.5	10	PO, BID*22
G3	6	Соединение 014	50	5	10	PO, BID*22
G4	6	Соединение 014	150	15	10	PO, BID*22
G5	6	Соединение 014	150	15	10	PO, QD*22

Примечание: PO означает пероральное введение, QD означает один раз в сутки, BID означает один раз в сутки.

Во время исследования вес тела животных и размер опухоли измеряли два раза в

неделю. Также оценивали клинические симптомы у животных один раз в день. Каждое введение рассчитывали по самому недавнему весу тела животных.

Длину (a) и ширину (b) опухоли измеряли цифровым штангенциркулем. Формула для вычисления объема опухоли (Объем опухоли, OO) следующая: $OO = a \times b^2 / 2$.

Результаты исследования:

Соединение 1 гидрохлорид оказывает существенное ингибирующее действие в мышинной ксенографической модели рака толстой кишки человека GP2D. После 22 дней введения степень ингибирования объема опухоли TGI (%) во второй группе G2 (25 мг/кг, PO, BID) составила 84.2% на 14-й день; в третьей группе G3 (50 мг/кг, PO, BID) и в четвертой группе G4 (150 мг/кг, PO, BID) степень ингибирования объема опухоли TGI (%) составила 89.4% и 97.3%, соответственно, на 14-й день; кроме того, в пятой группе G5 (150 мг/кг, PO, QD) степень ингибирования объема опухоли TGI (%) составила 91.4%. подробные результаты приведены в Таблице 20.

Таблица 20. Влияние тестируемого соединения на размер опухоли у животного в мышинной ксенографической модели рака толстой кишки человека GP2D

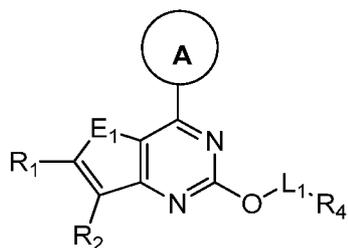
Группа	Число животных	Тестируемое соединение	Частота введения	Доза мг/кг	Степень ингибирования объема опухоли TGI (%)
G1	6	Отрицательный контроль	PO, BID*22	н.д.	н.д.
G2	6	Соединение 014	PO, BID*22	25	84.2%
G3	6	Соединение 014	PO, BID*22	50	89.4%
G4	6	Соединение 014	PO, BID*22	150	97.3%
G5	6	Соединение 014	PO, QD*22	150	91.4%

Примечание: н.д. означает «не детектировано».

Заклучение по результатам исследования: В аспекте эффективности *in vivo*, соединение по настоящему изобретению демонстрирует хорошее ингибирующее действие на опухоли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

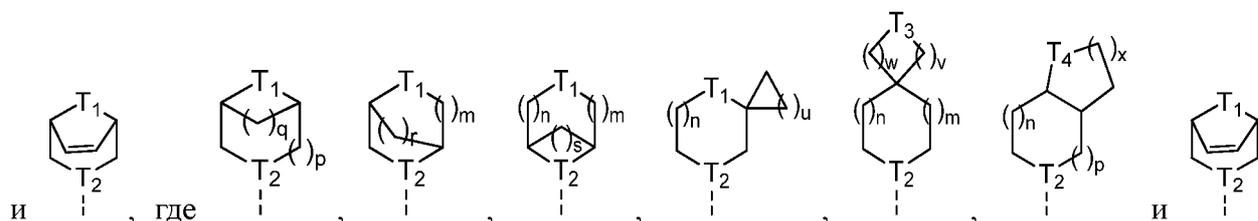
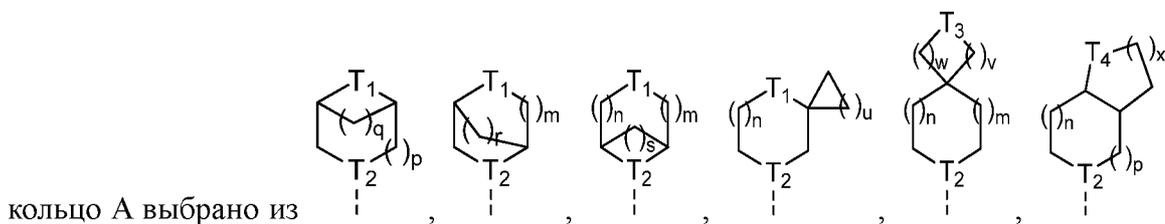


(II)

где

E_1 выбран из S и $-CR_3 = CH-$;

L_1 выбран из $-CH_2-$ и простой связи;



необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a ;

T_1 выбран из CH_2 , NH и O;

T_2 выбран из CH и N;

T_3 и T_4 каждый независимо выбраны из CH_2 и NH;

m, n, p и x каждый независимо выбраны из 0, 1 и 2;

r, v и w каждый независимо выбраны из 1 и 2;

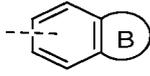
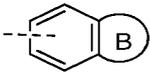
q, s и u каждый независимо выбраны из 1, 2 и 3;

R_1 выбран из C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил обязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b ;

R_2 выбран из H, F, Cl, CN, NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси обязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R_3 выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенила и циклопропила, где C_{1-3}

алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

R₄ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила и , где 4-8-членный гетероциклоалкил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e;

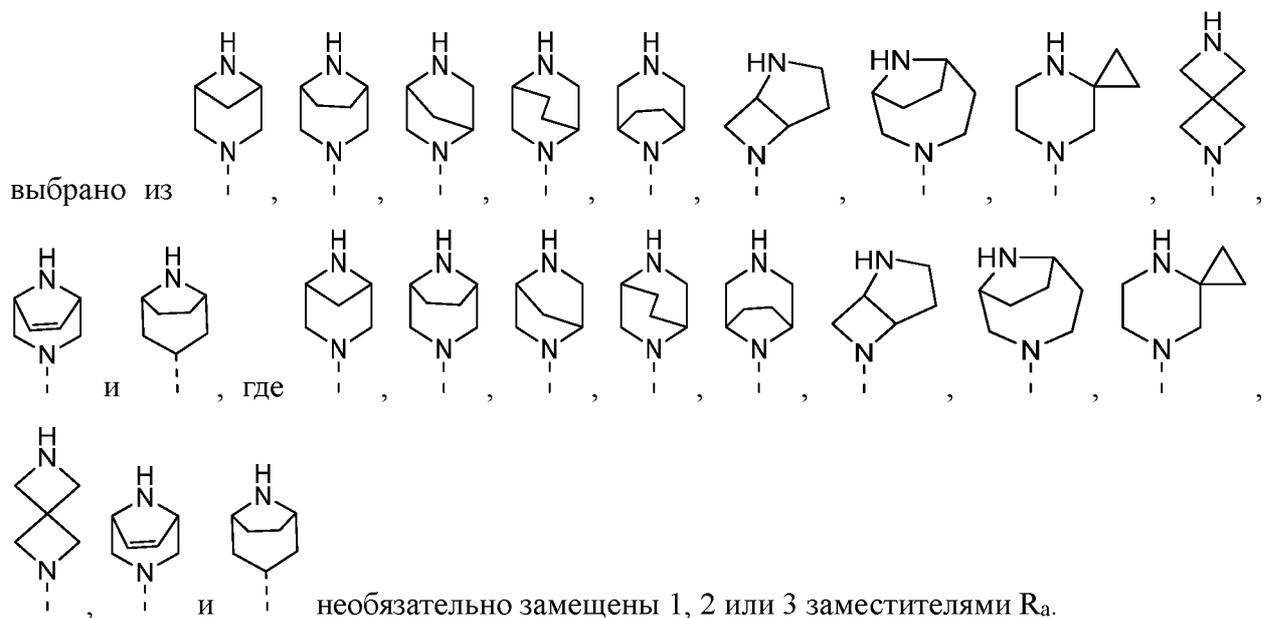
структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br, I и CH₃;

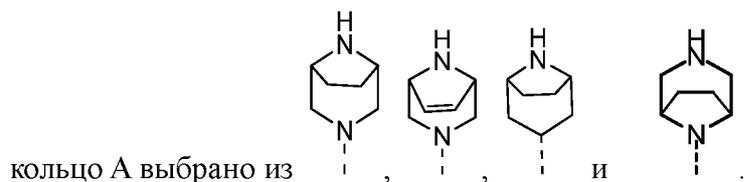
каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

каждый R_c независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и -C₁₋₃ алкил-O-C(=O)-C₁₋₃ алкиламино.

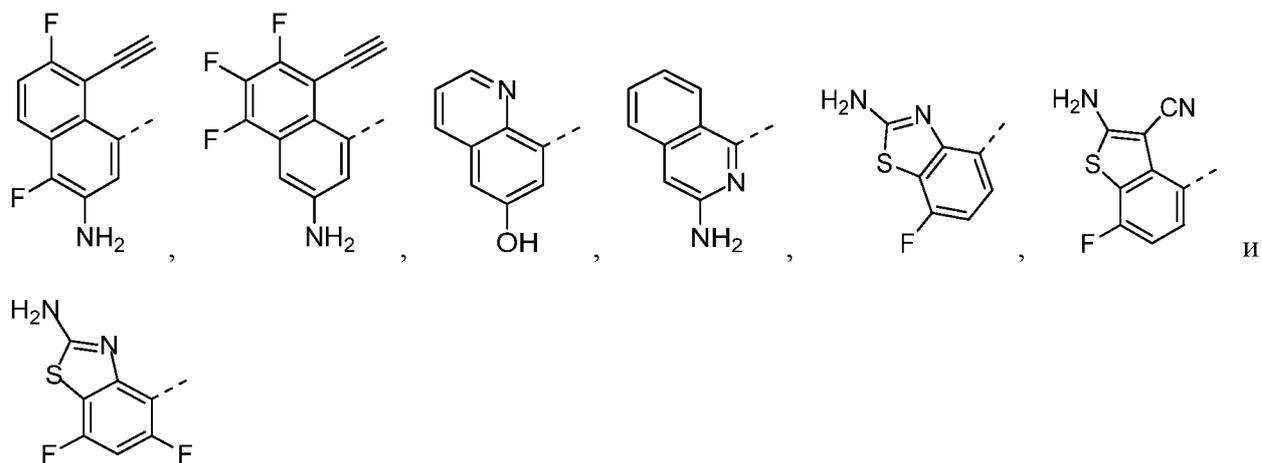
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А



3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где



4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH = CH₂,



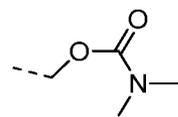
9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 , где CH_3 и OCH_3 необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

10. Соединение по п. 1 или 9, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H, F, Cl, OCH_3 и $OCHF_2$.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из H, F, Cl, CH_3 , OCH_3 , $-CH = CH_2$ и циклопропила, где CH_3 , OCH_3 , $-CH = CH_2$ и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

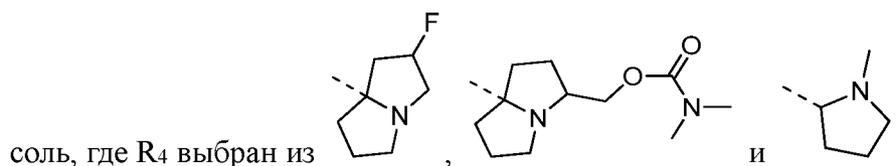
12. Соединение по п. 1 или 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из H, F, Cl, $OCHF_2$, $-CH = CH_2$ и циклопропила.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_e независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 и

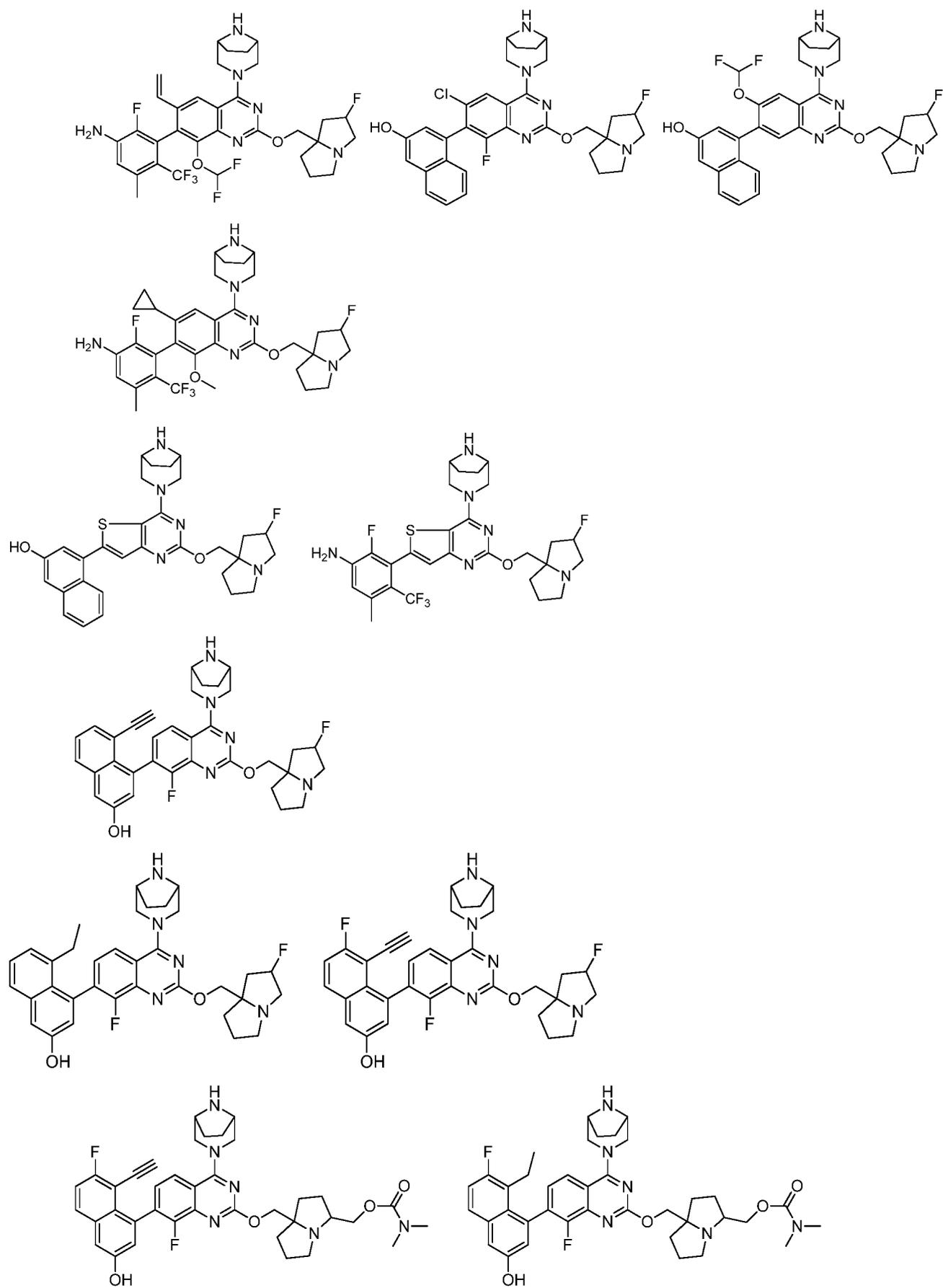


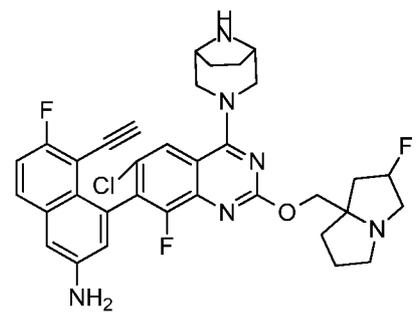
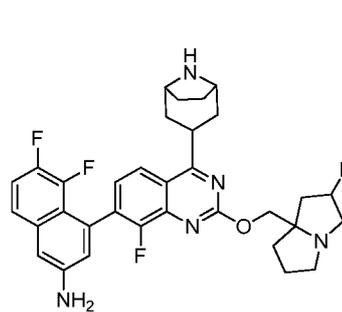
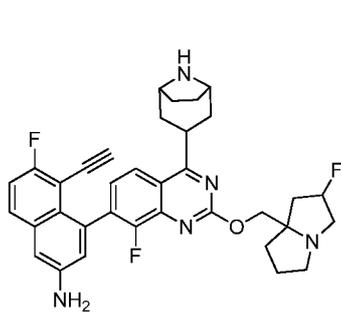
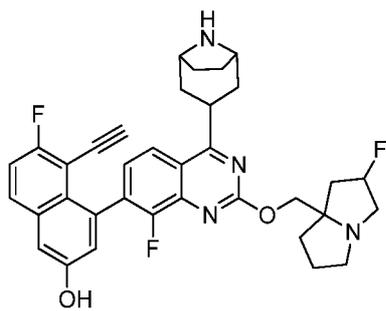
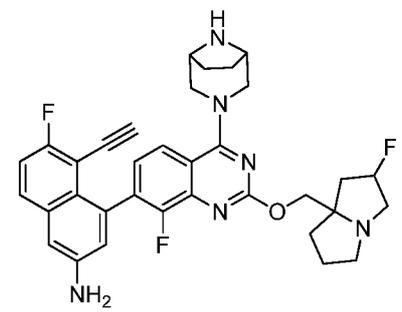
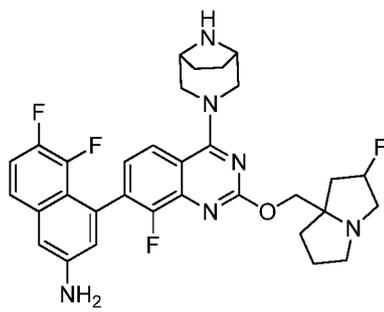
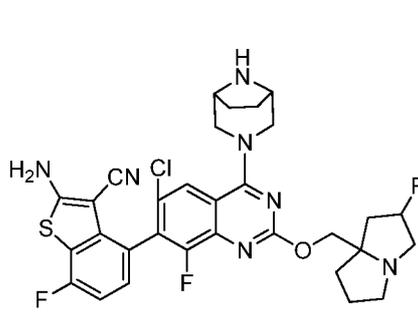
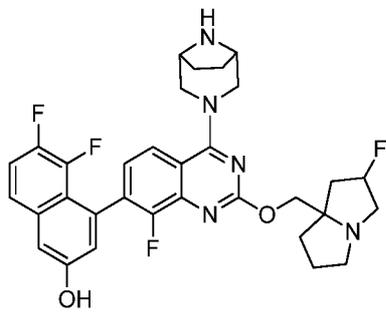
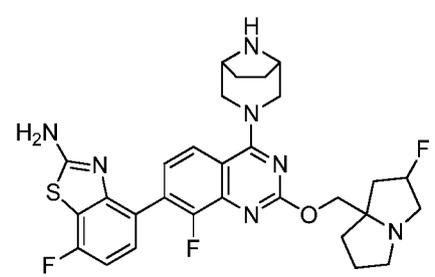
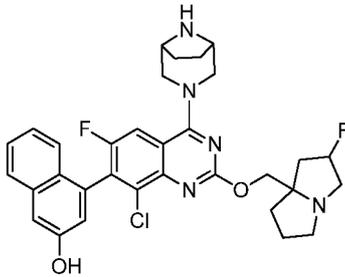
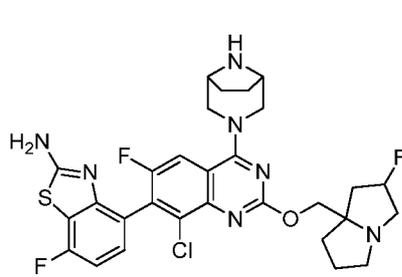
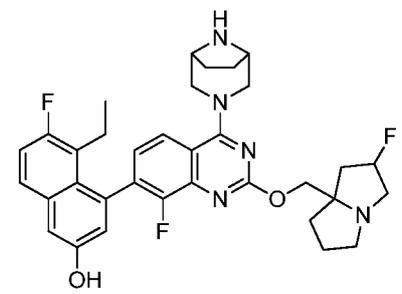
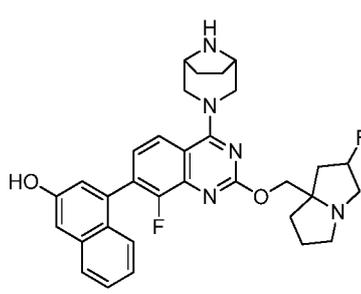
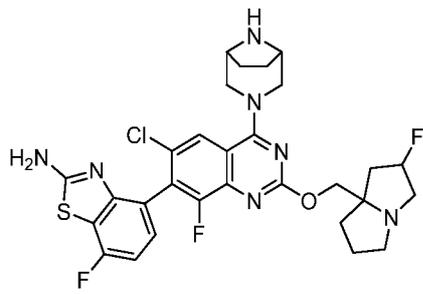
14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 выбран из тетрагидропирролила и гексагидро-1Н-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1Н-пирролизинил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_e .

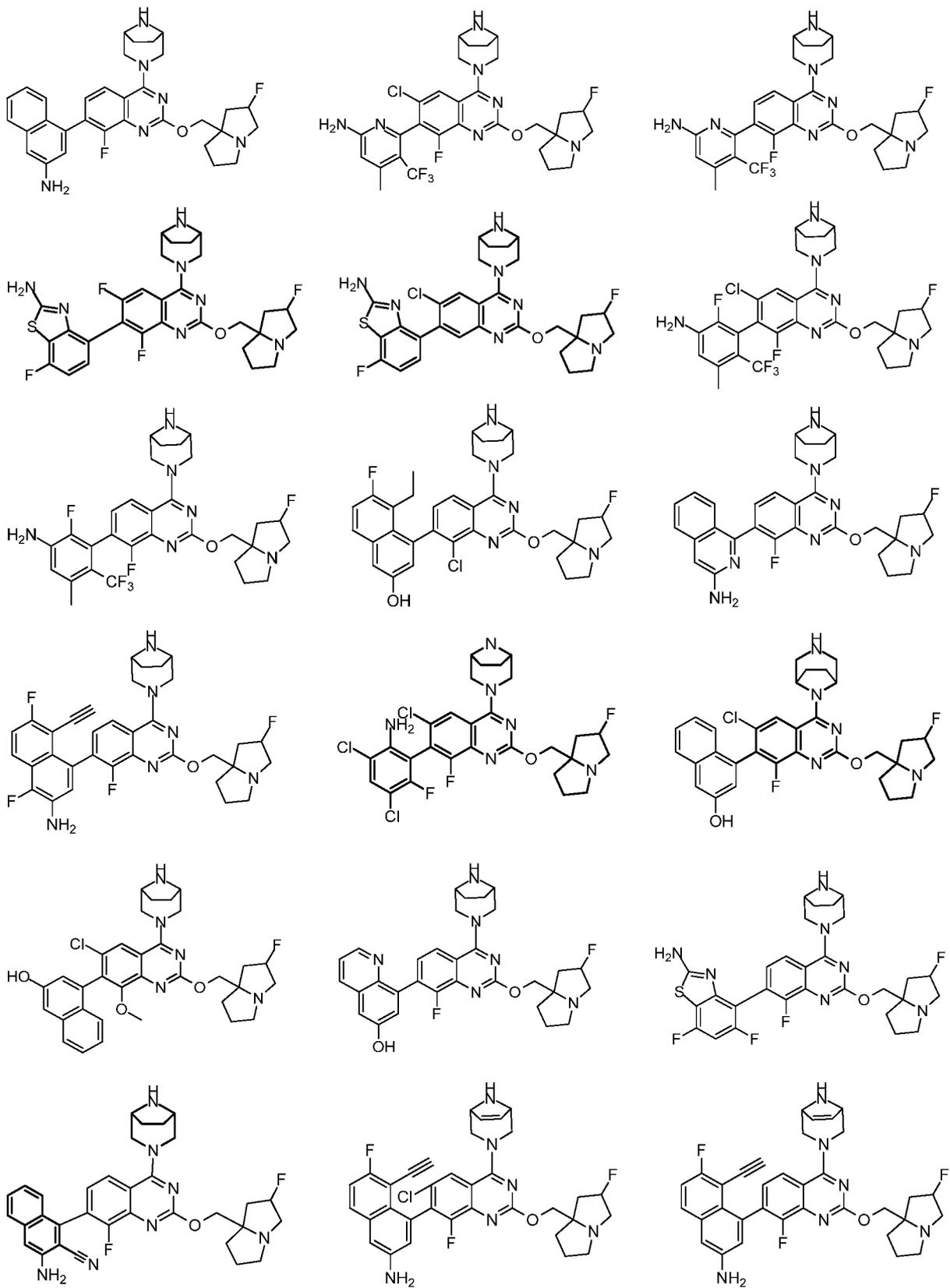
15. Соединение по любому из пп. 1, 13 и 14, или его фармацевтически приемлемая

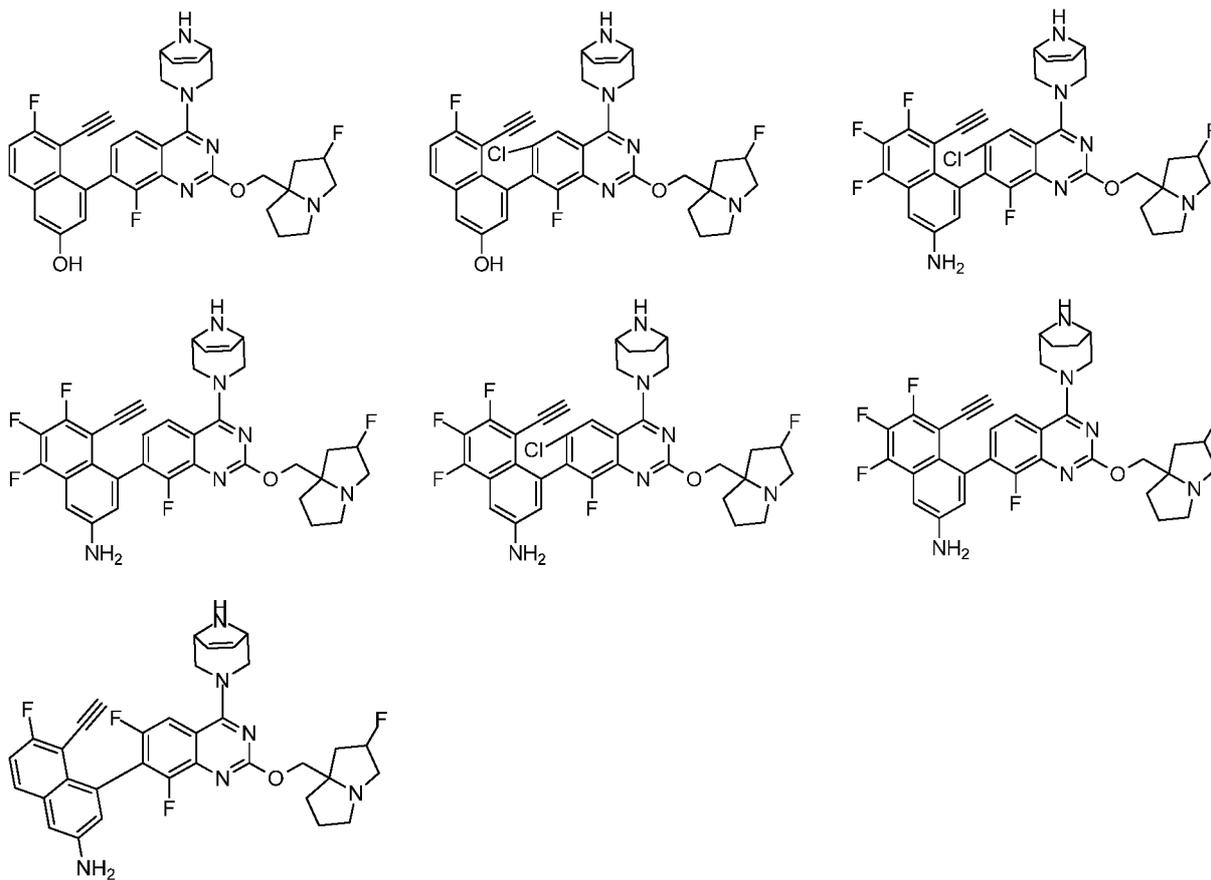


16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

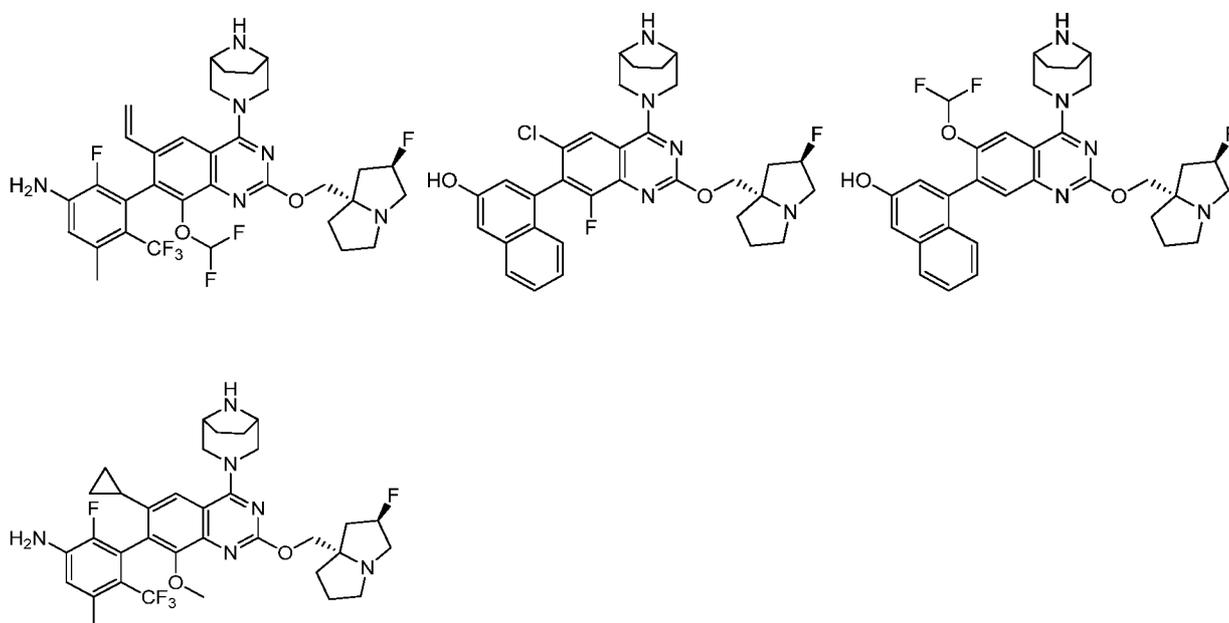


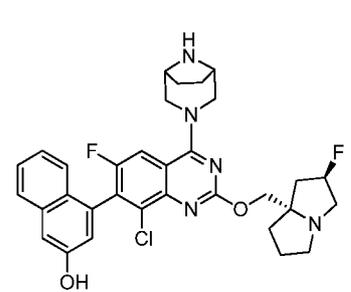
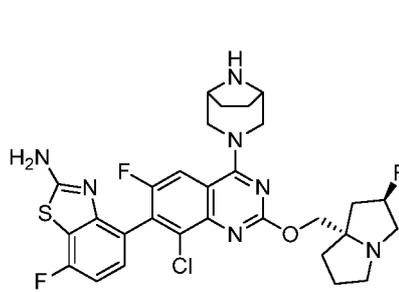
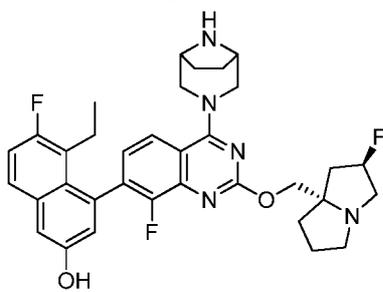
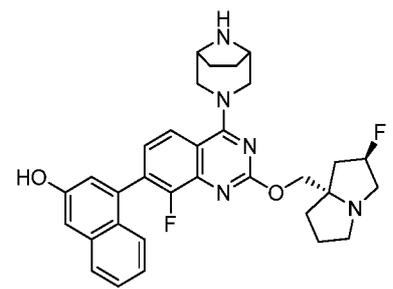
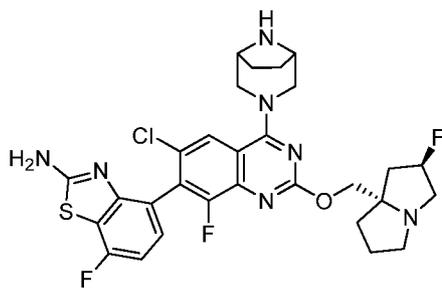
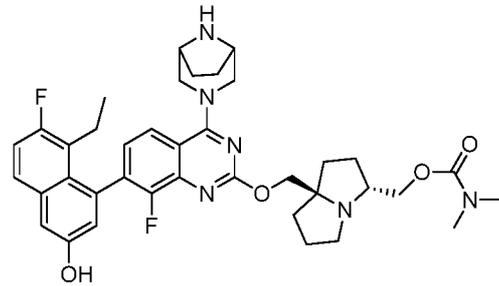
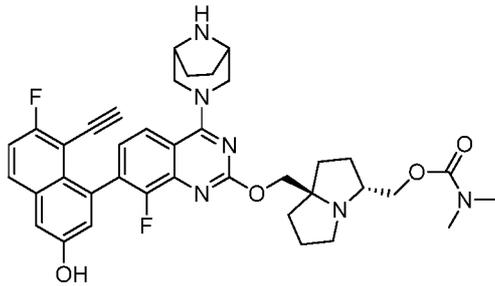
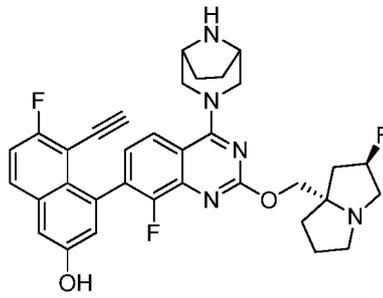
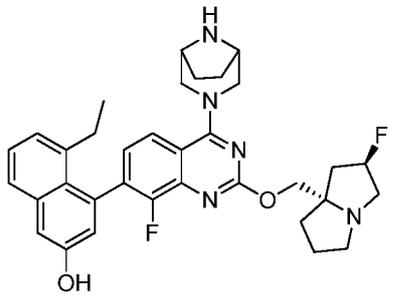
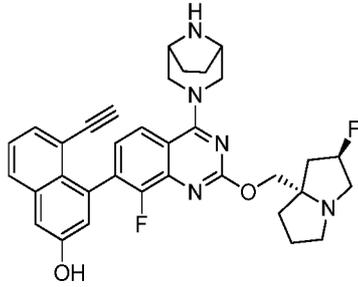
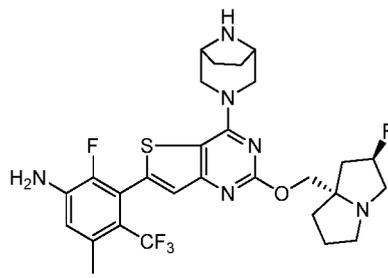
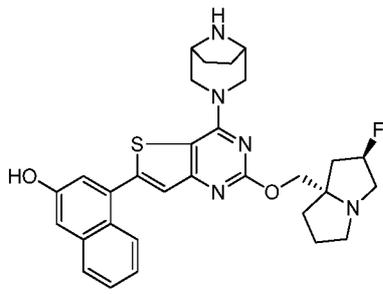


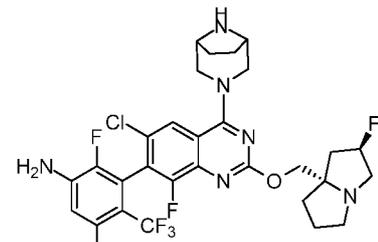
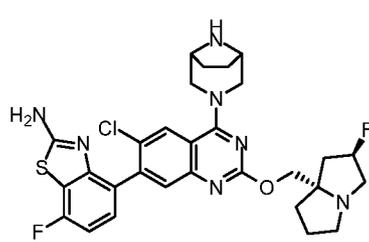
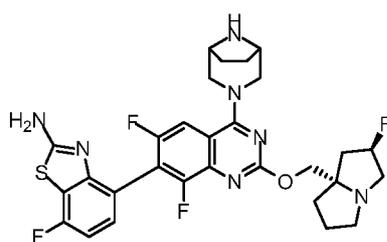
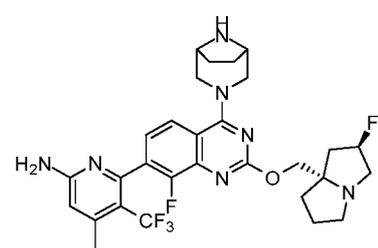
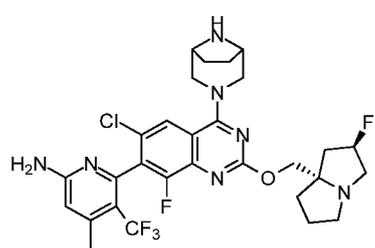
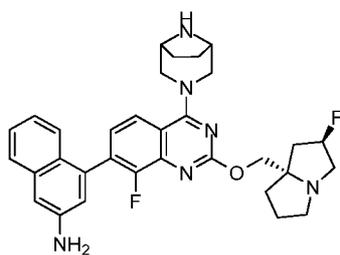
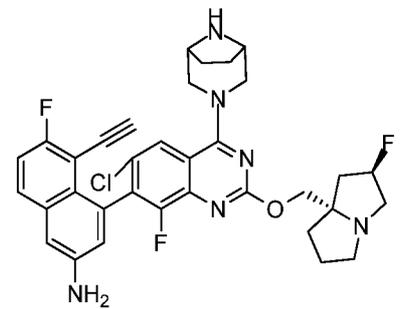
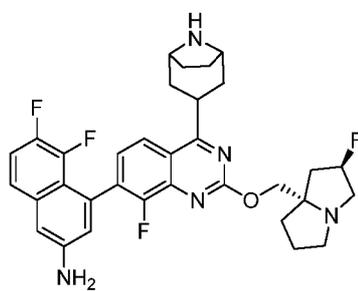
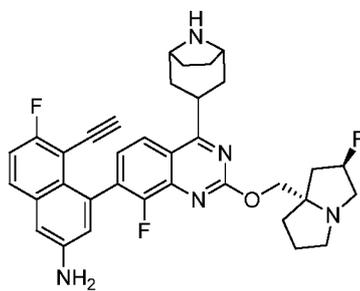
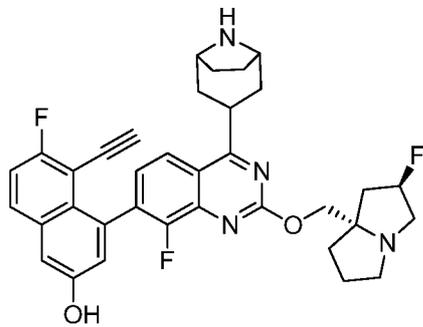
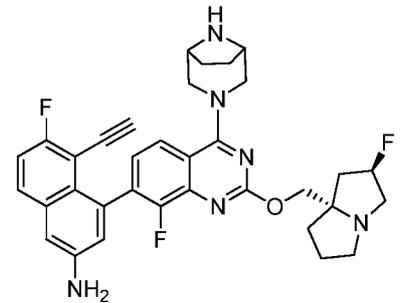
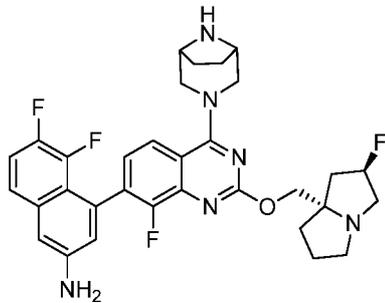
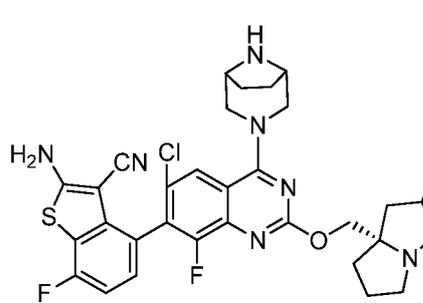
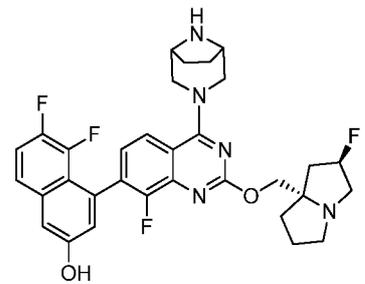
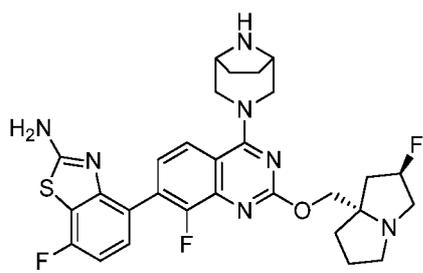


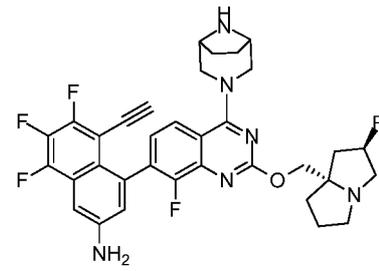
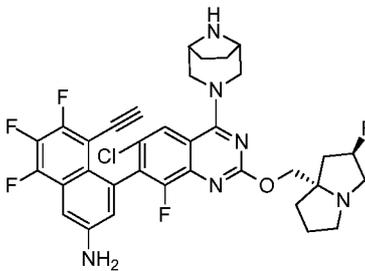
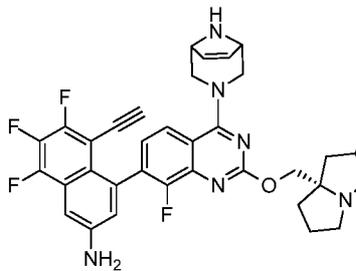
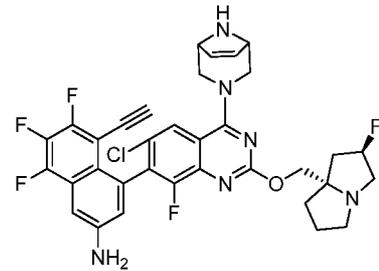
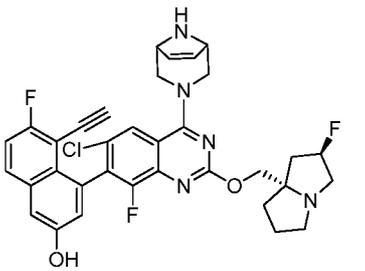
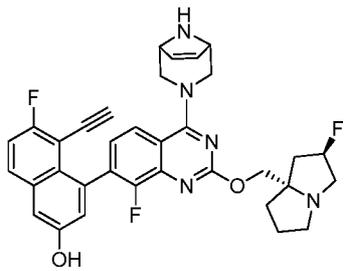
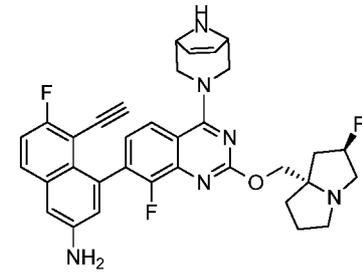
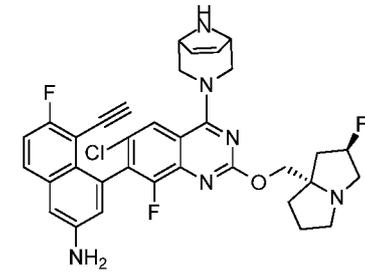
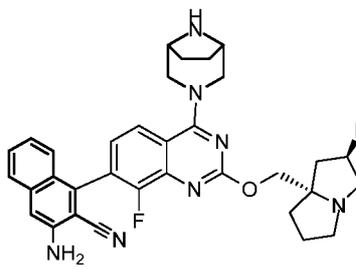
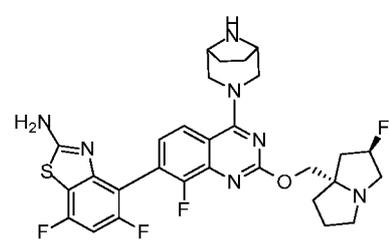
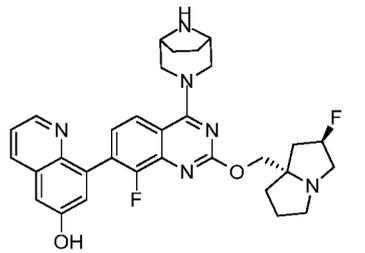
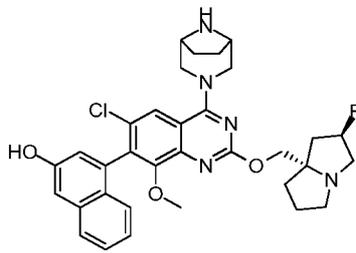
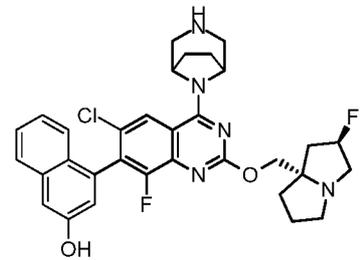
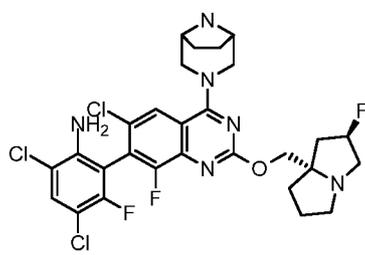
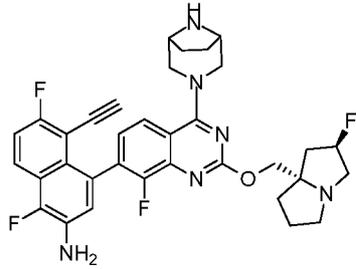
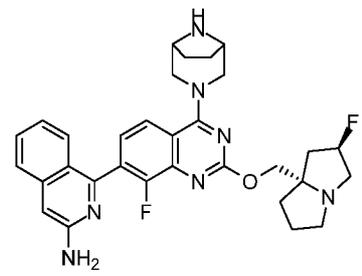
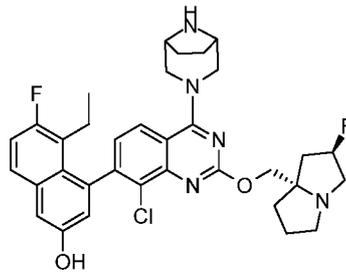
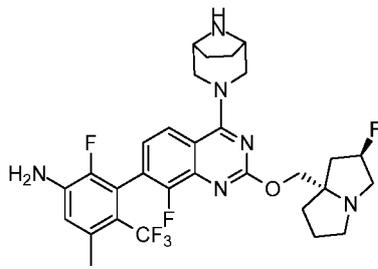


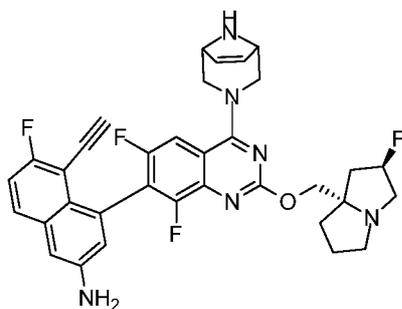
17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



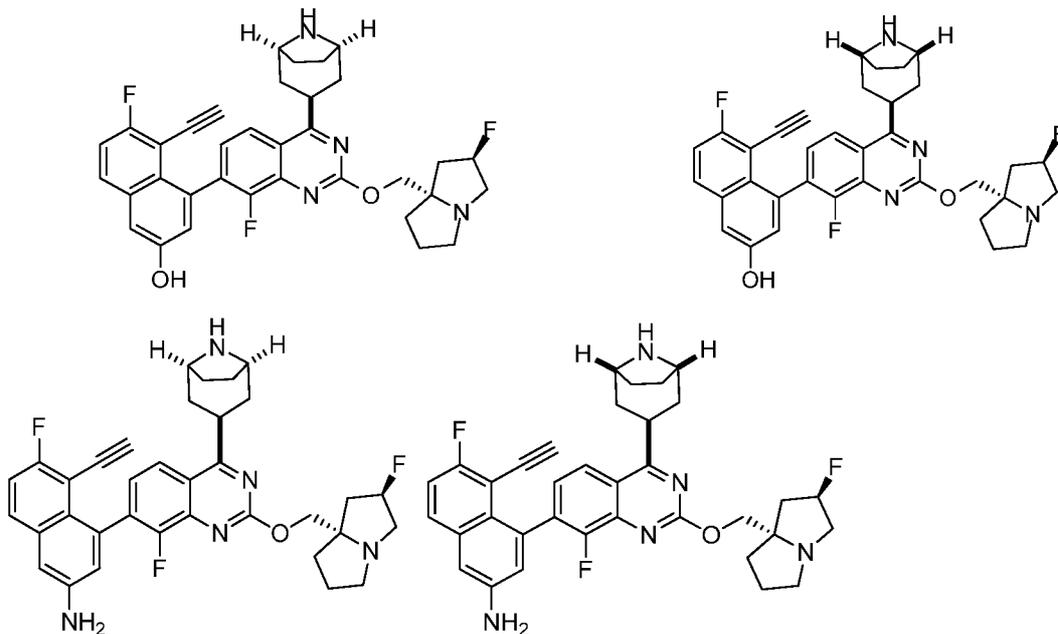








18. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



19. Применение соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения опухолей, связанных с KRAS^{G12D} мутацией.

20. Применение по п. 19, где опухоли представляют собой колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

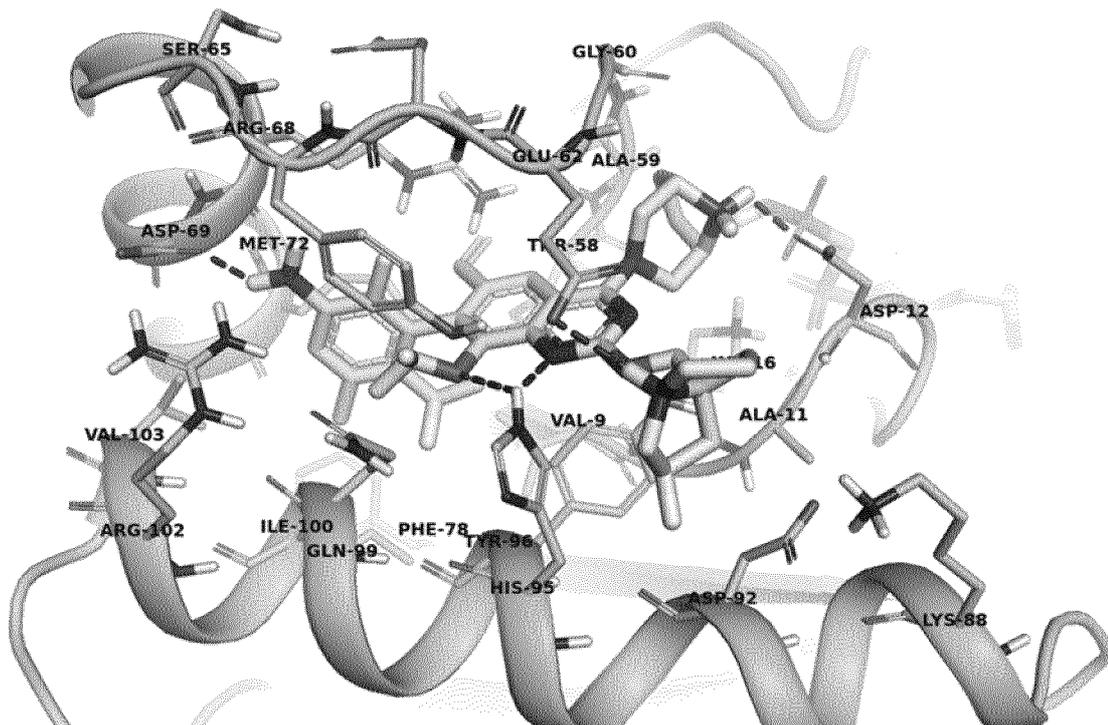


FIG. 1

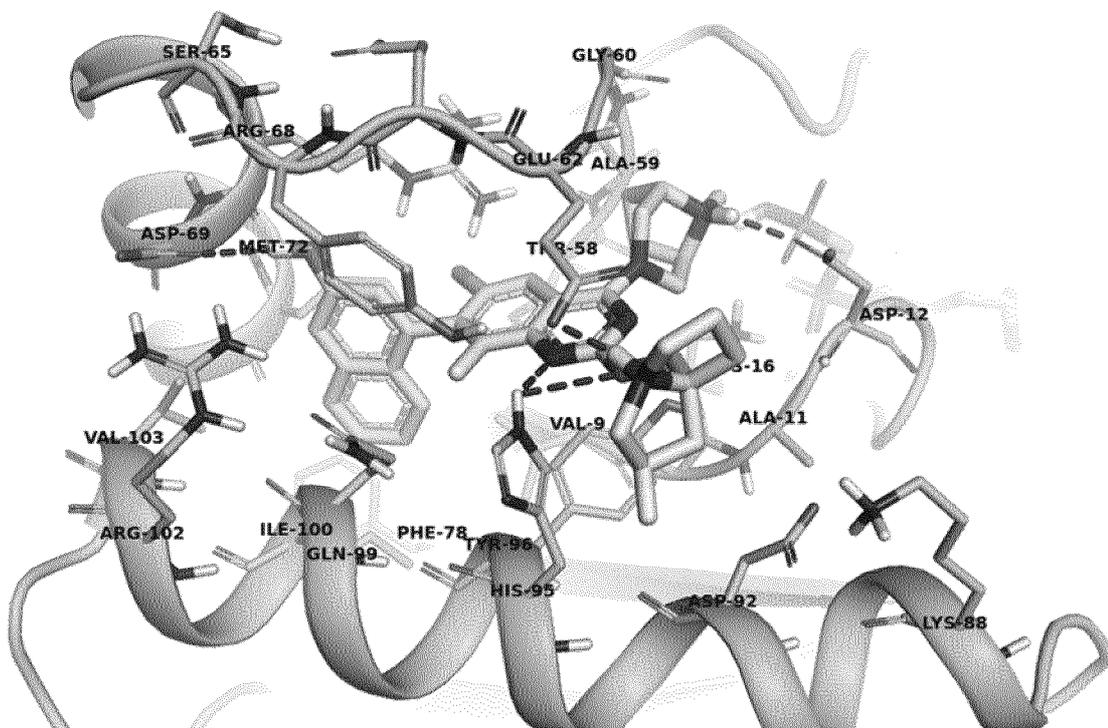


FIG. 2

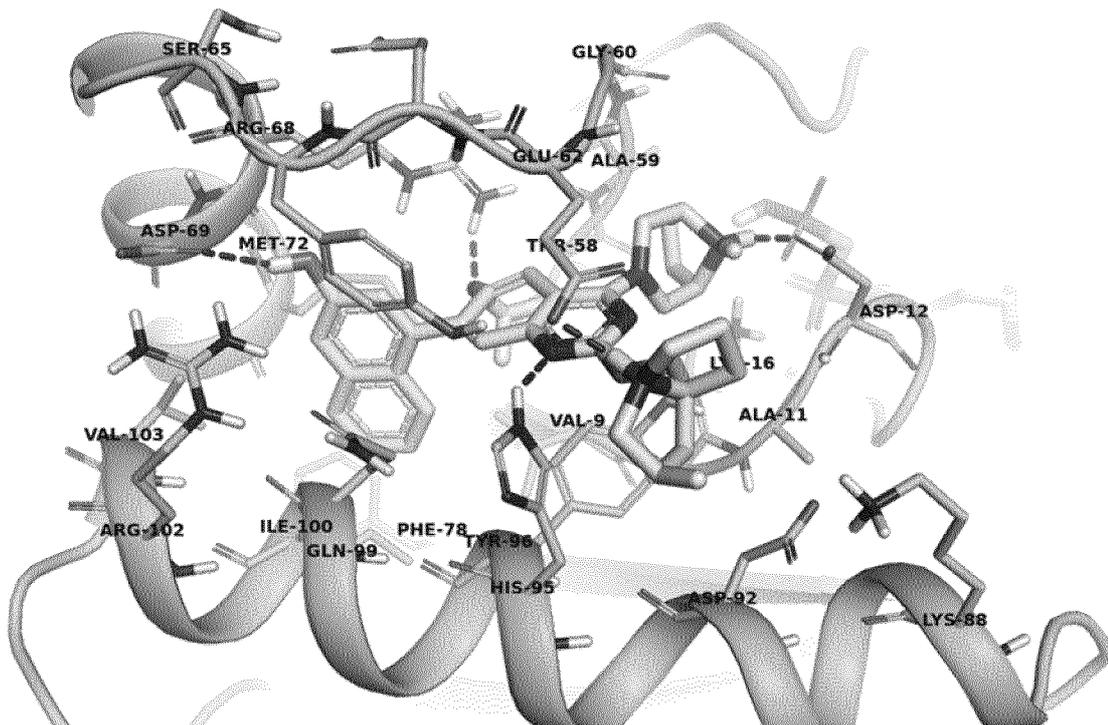


FIG. 3

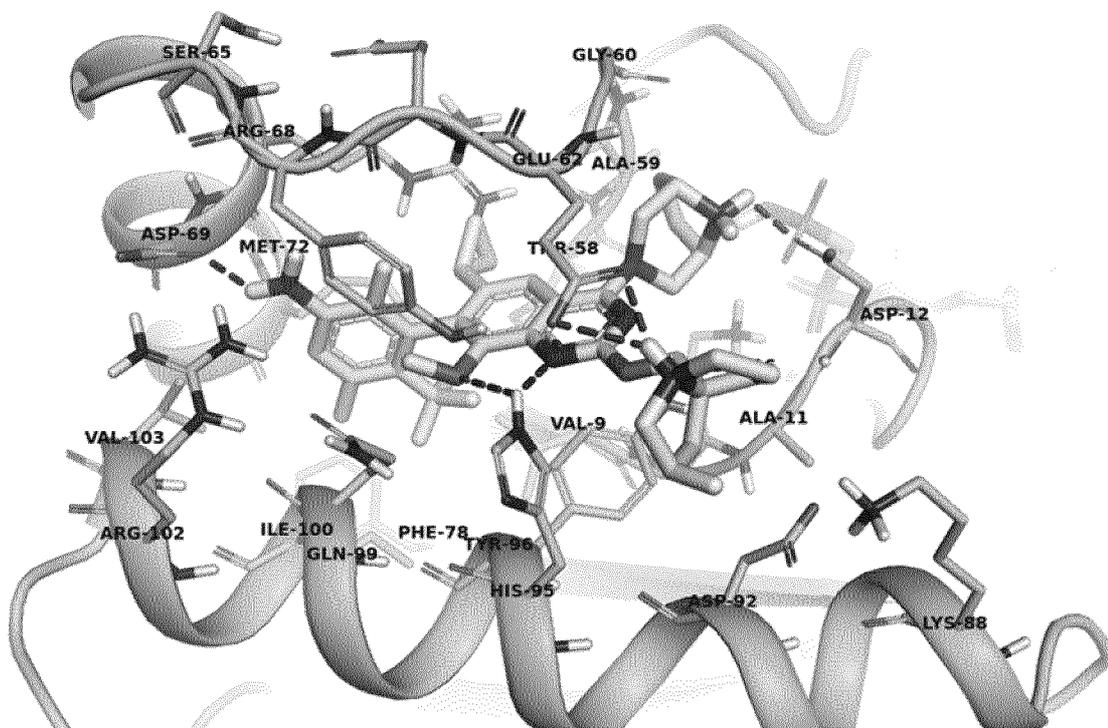


FIG. 4

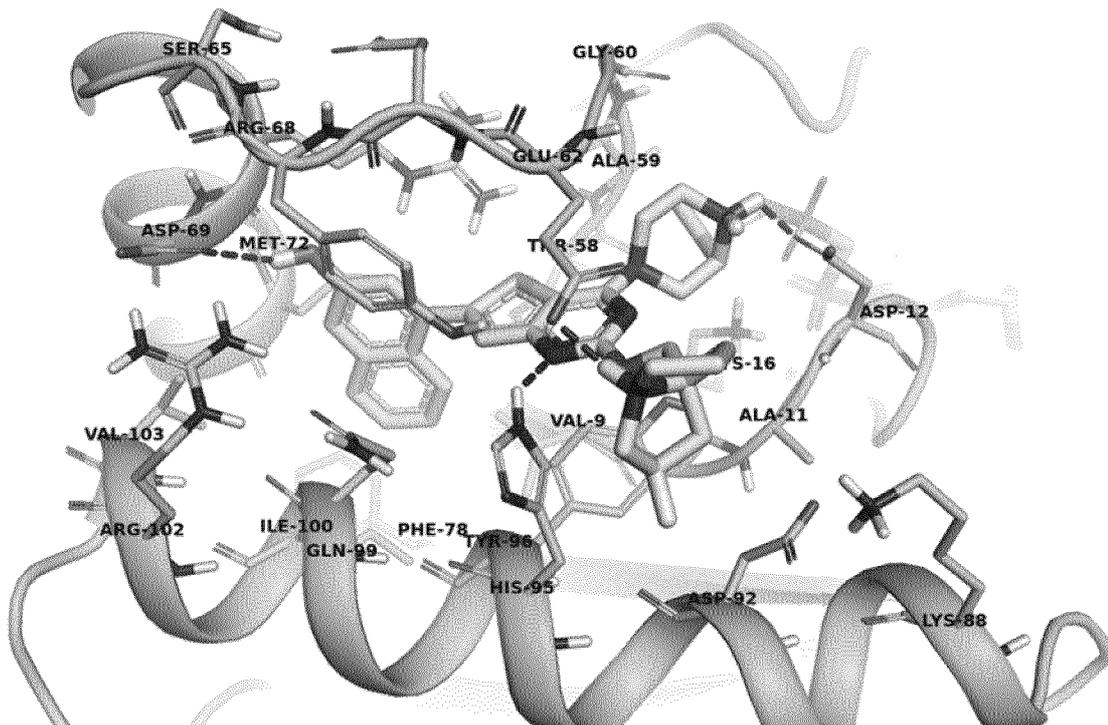


FIG. 5

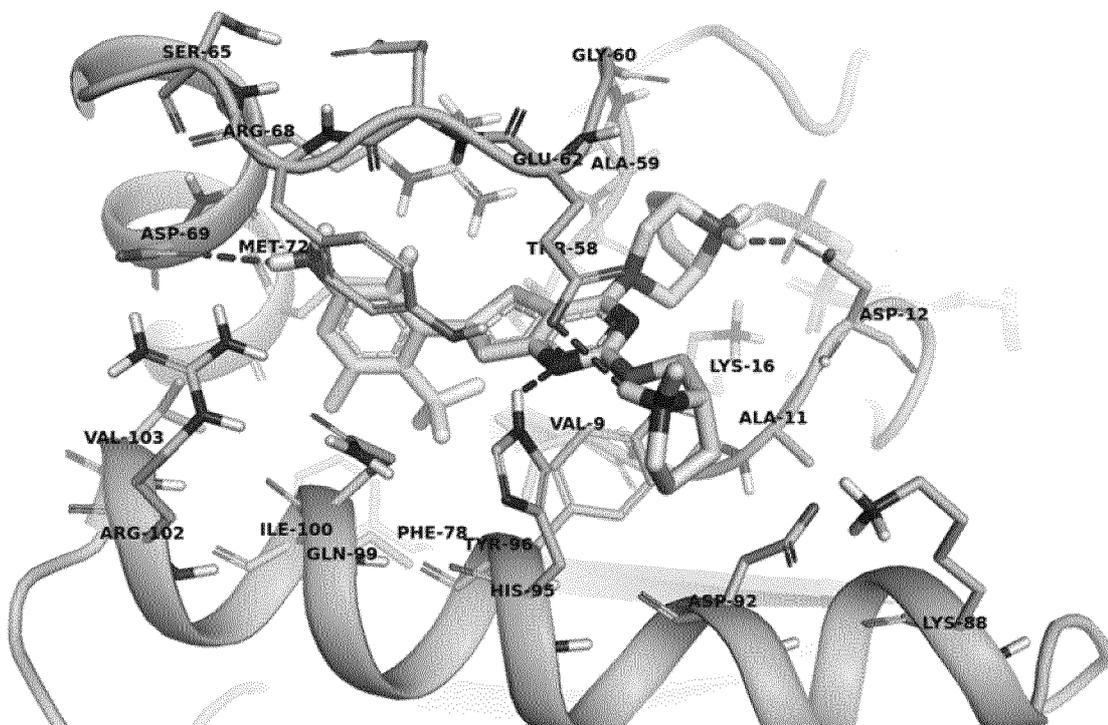


FIG. 6

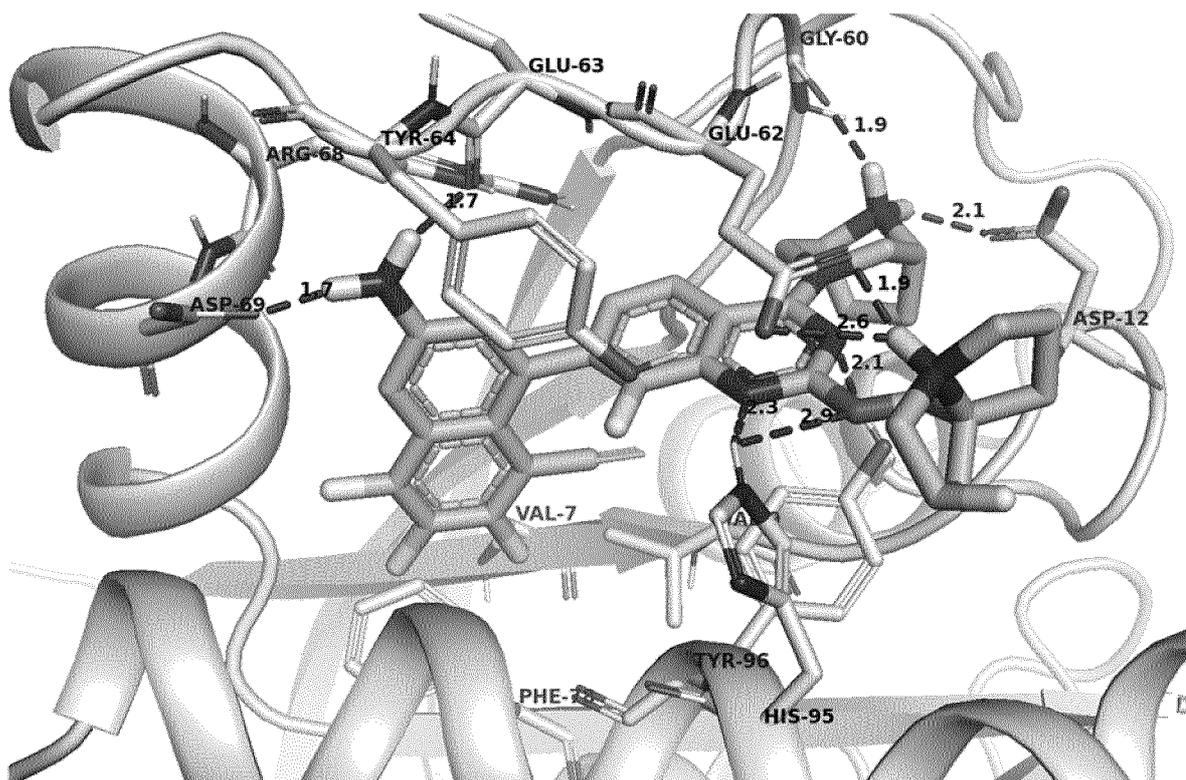


FIG. 7

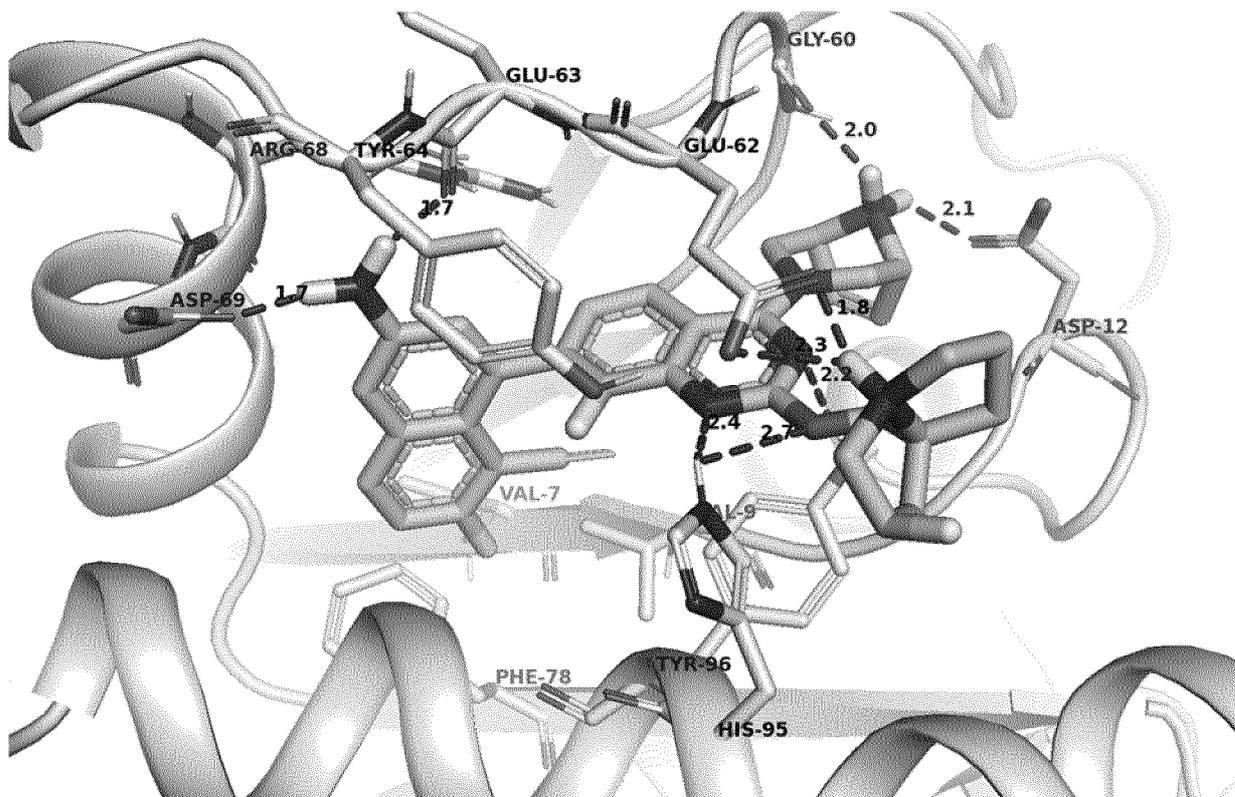


FIG. 8

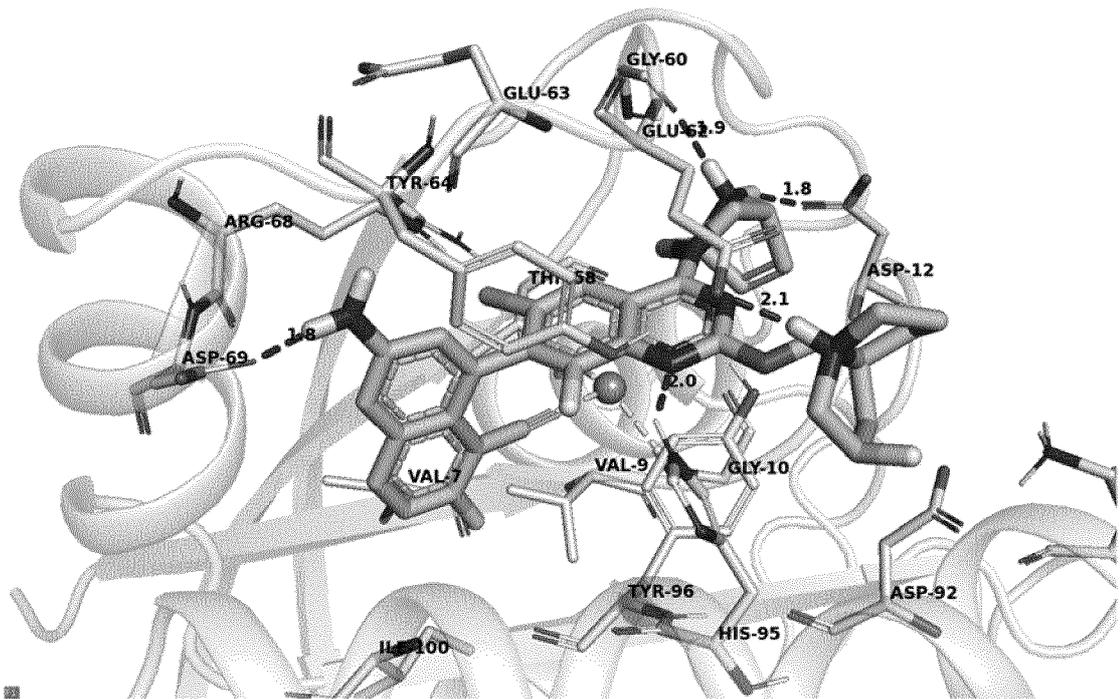


FIG. 11