

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392178 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.25

(22) Дата подачи заявки
2022.01.27

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ПИРИМИДОПИРАНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) 202110139674.X; 202110258547.1;
202110706033.8; 202210070174.X
(32) 2021.02.01; 2021.03.09; 2021.06.24;
2022.01.20

(33) CN

(86) PCT/CN2022/074390

(87) WO 2022/161443 2022.08.04

(71) Заявитель:

МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ ИНК. (CN)

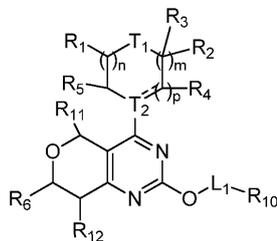
(72) Изобретатель:

Чжан Ян, У Вэньтао, Ли Чжисян, Чжу
Вэньюань, Ян Пинань, Ли Цю, Ли
Цзянь, Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается пиримидопиранового соединения и, в частности, раскрывает соединение формулы (III) и его фармацевтически приемлемую соль.



202392178

A1

A1

202392178

ПИРИМИДОПИРАНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

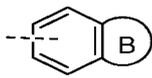
Настоящее изобретение касается класса пиримидопирановых соединений, в частности соединения формулы (III) и его фармацевтически приемлемой соли.

Предшествующий уровень техники

Онкогенные мутации RAS являются наиболее распространенными активирующими мутациями при раковых заболеваниях человека, встречаясь 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 подтипах KRAS. 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%).

KRAS представляет собой вирусный онкоген саркомы крыс Кирстен и является важным представителем RAS белков. KRAS играет роль молекулярного переключателя, который может управлять и контролировать рост клеток, когда находится в нормальном состоянии. После мутации ген KRAS 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. Поэтому наличие или отсутствие мутаций гена KRAS является также важным индикатором прогноза развития опухоли.

В настоящее время низкомолекулярные соединения, мишенью которых напрямую являются мутации KRAS, сконцентрированы главным образом в области KRAS^{G12C}, где AMG510 от Amgen и MRTX849 от Mirati Therapeutics показали хорошее терапевтическое действие в клинических исследованиях у раковых пациентов с мутацией KRAS^{G12C}. Но до настоящего времени до стадии клинических испытаний не доходили низкомолекулярные соединения, таргетирующие KRAS^{G12D}, и прецизионная медицина пока не может помочь раковым пациентам с мутацией KRAS^{G12D}.

гетероциклоалкил и  обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил и C₃₋₅ циклоалкил обязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

структурный фрагмент  представляет собой C₃₋₅ циклоалкил;

структурный фрагмент  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил;

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

p выбран из 1 и 2;

q выбран из 1, 2 и 3;

r выбран из 1 и 2;

s выбран из 1, 2 и 3;

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

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинила, C₂₋₃ алкенила, -C(=O)C₁₋₃ алкила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинил, C₂₋₃ алкенил, -C(=O)C₁₋₃ алкил и C₃₋₅ циклоалкил обязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R;

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

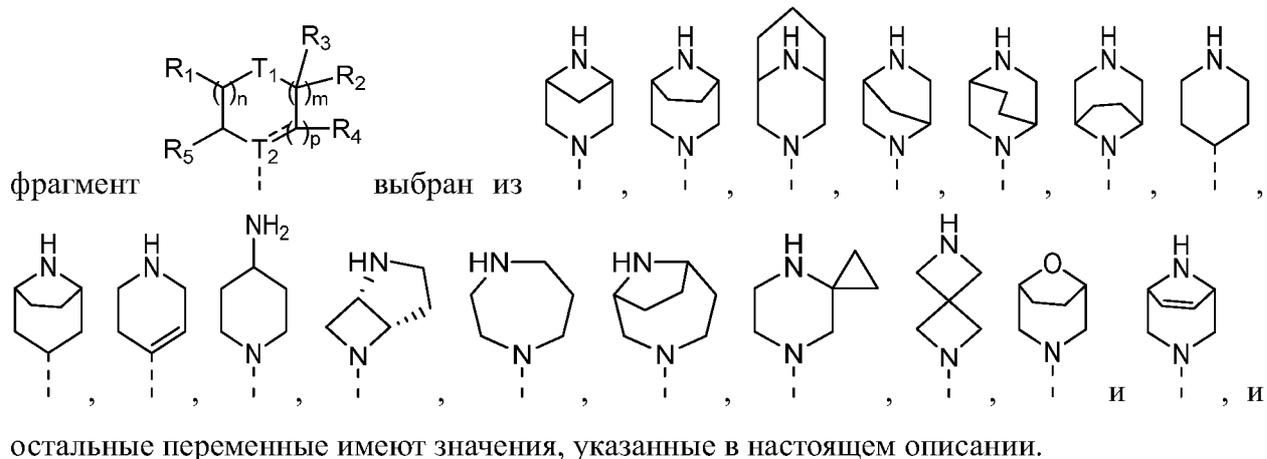
R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и I.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

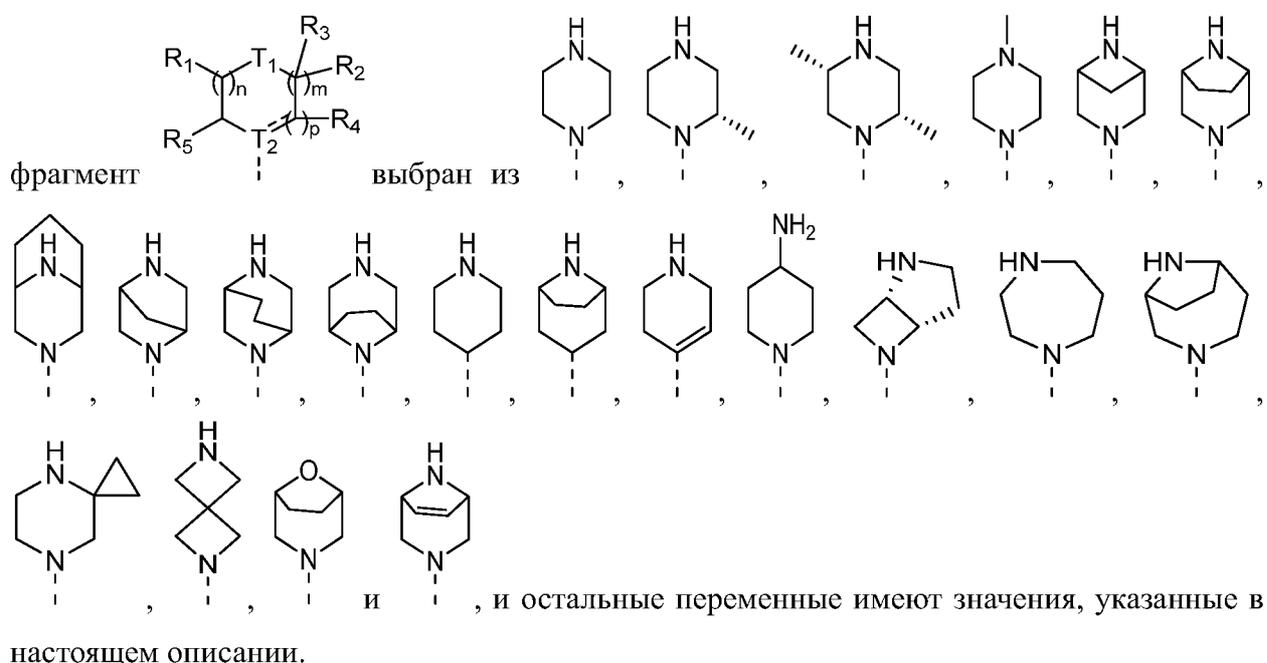
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения,

указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный



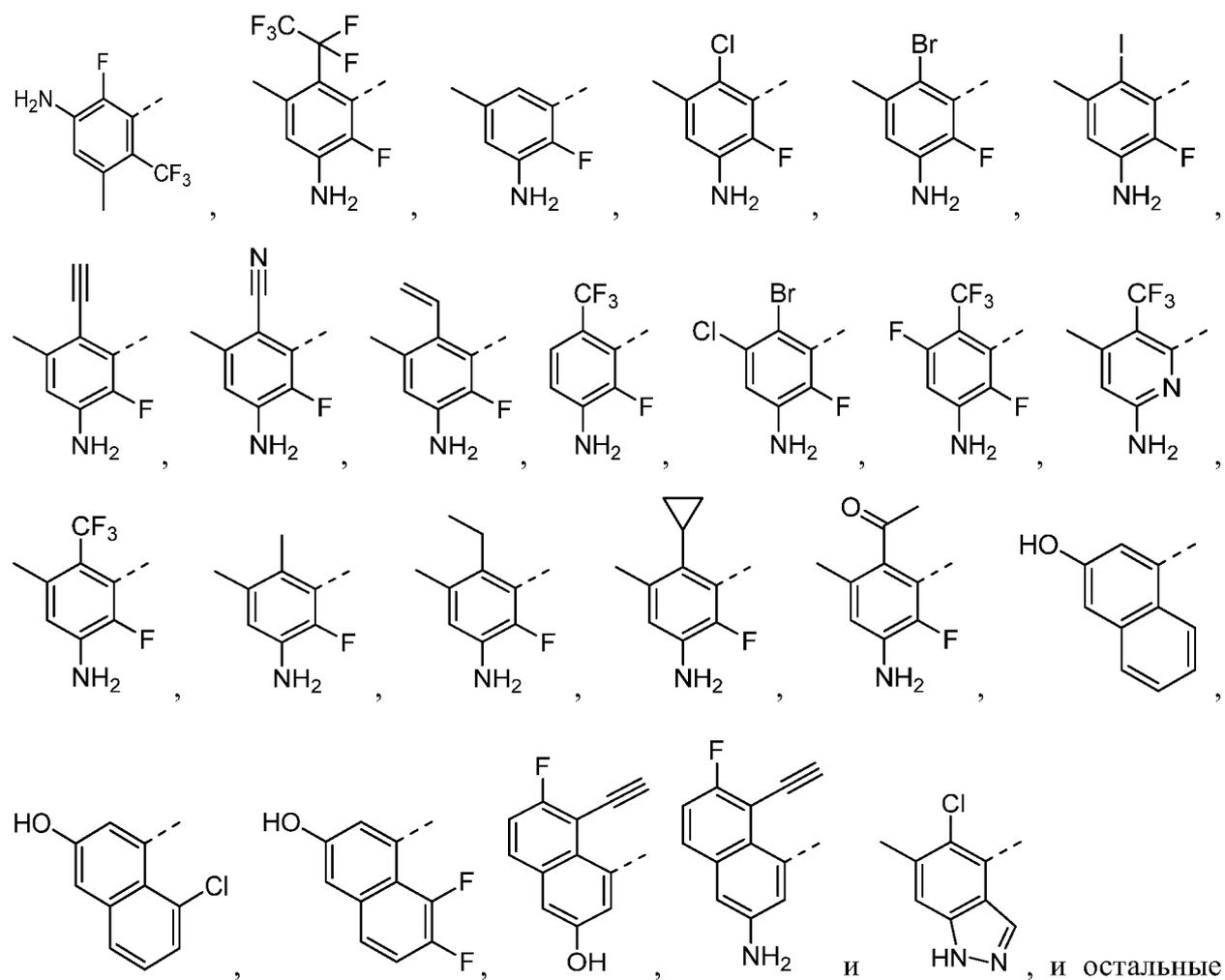
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и циклопропила, где CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и циклопропил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$,

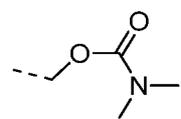
$-C\equiv CH$, $-C(=O)CH_3$ и циклопропила, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 выбран из фенила, пиридила, нафтила, индолила и индазолила, где фенил, пиридил, нафтил, индолил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 выбран из



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_c каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCF_3 и

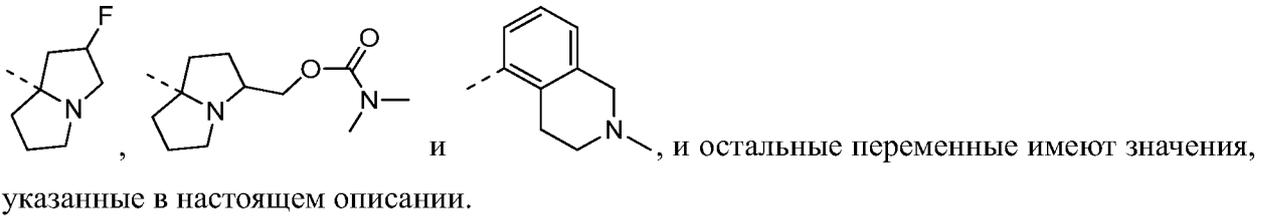


, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

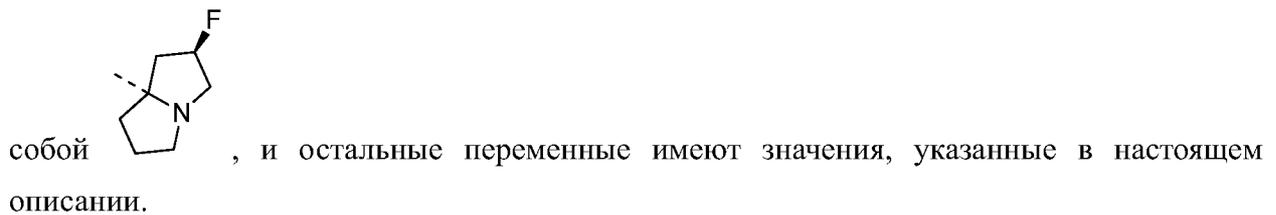
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{10} выбран из тетрагидропирролила, гексагидро-1H-пирролизинила и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила,

где тетрагидропирролил, гексагидро-1Н-пирролизинил и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{10} выбран из

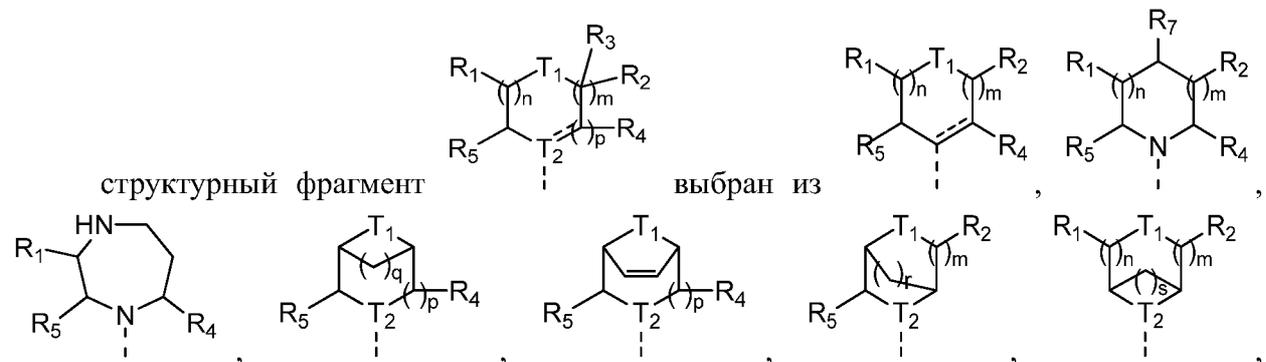
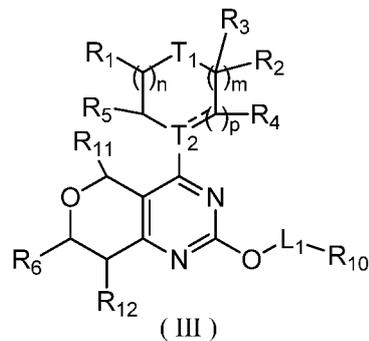


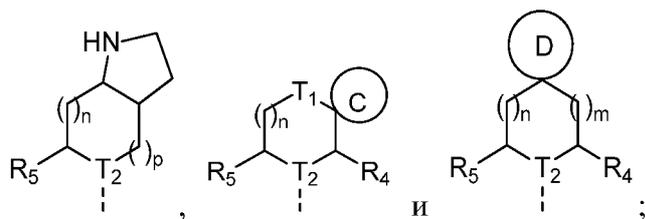
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{10} представляет



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{11} и R_{12} каждый независимо выбраны из H и CH_3 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

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





\diagup выбран из простой связи и двойной связи;

T₁ выбран из CR₇R₈, NR₉ и O;

T₂ выбран из CH и N;

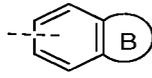
L₁ выбран из -CH₂- и простой связи;

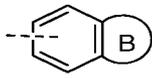
R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_a;

R₆ 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;

R₇ и R₈ каждый независимо выбраны из H, CH₃ и NH₂;

R₉ выбран из H и CH₃;

R₁₀ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила и , где 4-8-членный

гетероциклоалкил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил и C₃₋₅ циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

структурный фрагмент  представляет собой C₃₋₅ циклоалкил;

структурный фрагмент  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил;

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

p выбран из 1 и 2;

q выбран из 1, 2 и 3;

г выбран из 1 и 2;

s выбран из 1, 2 и 3;

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

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинила, C₂₋₃ алкенила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинил, C₂₋₃ алкенил и C₃₋₅ циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R;

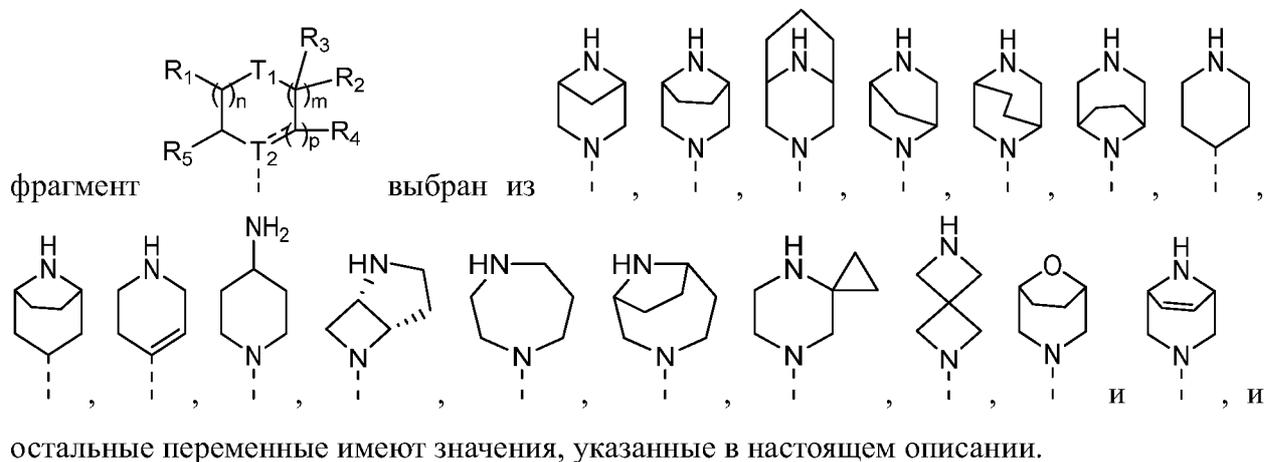
R_c каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и -C₁₋₃ алкил-O-CO-C₁₋₃ алкиламино;

R каждый независимо выбран из F, Cl и Br;

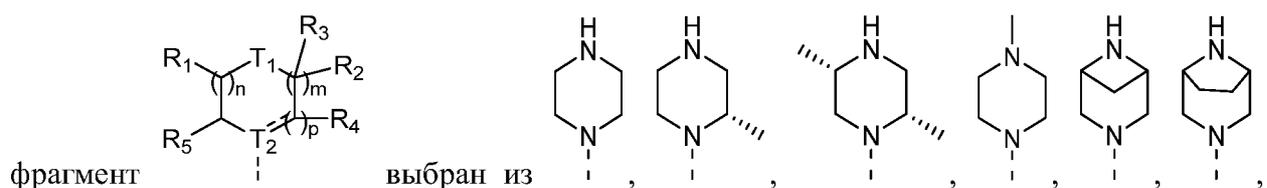
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

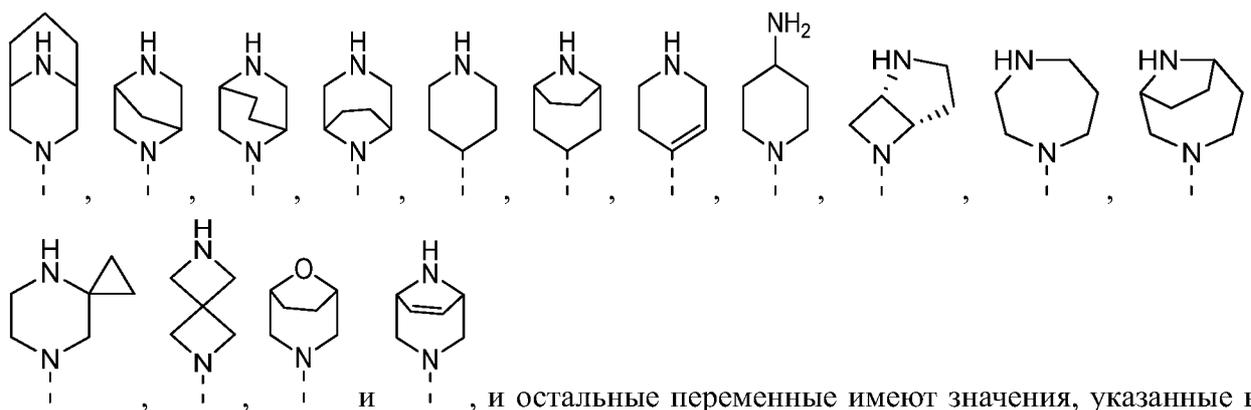
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный





В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_b каждый 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 заместителями R, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

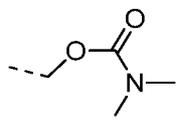
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_b каждый независимо выбран из F, OH, NH_2 , CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 и $-C\equiv CH$, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 выбран из фенила, нафтила, индолила и индазолила, где фенил, нафтил, индолил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 выбран из

и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

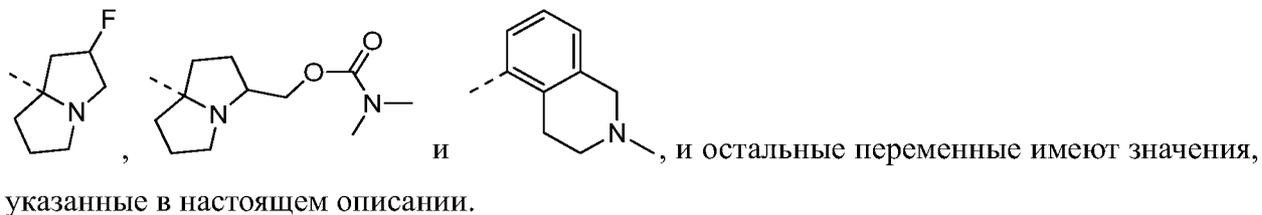
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_c каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCF_3 и



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{10} выбран из

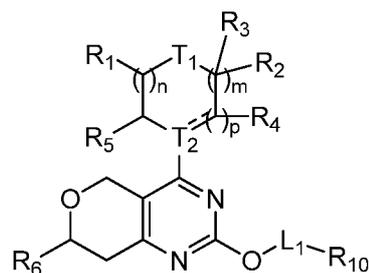
тетрагидропирролила, гексагидро-1Н-пирролизинила и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, где тетрагидропирролил, гексагидро-1Н-пирролизинил и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{10} выбран из

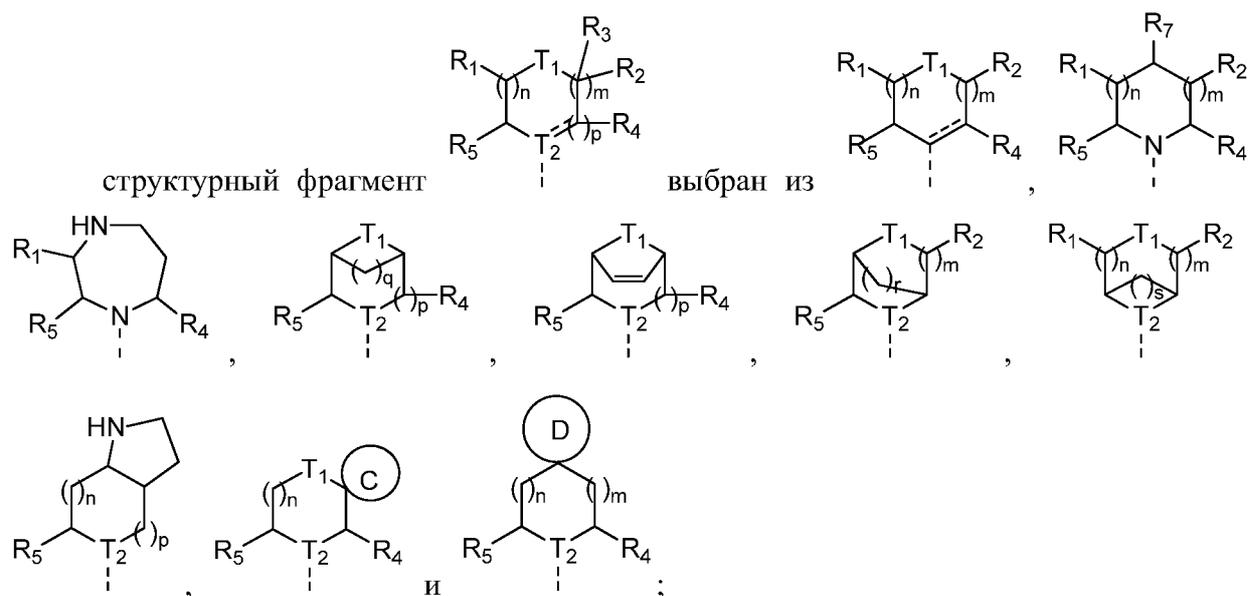


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_{11} и R_{12} каждый независимо выбраны из H и CH_3 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

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



(II)



выбран из простой связи и двойной связи;

T₁ выбран из CR₇R₈, NR₉ и O;

T₂ выбран из CH и N;

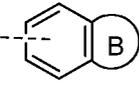
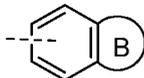
L₁ выбран из -CH₂- и простой связи;

R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_a;

R₆ 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;

R₇ и R₈ каждый независимо выбраны из H, CH₃ и NH₂;

R₉ выбран из H и CH₃;

R₁₀ 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;

структурный фрагмент  представляет собой C₃₋₅-членный циклоалкил;

структурный фрагмент  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил;

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

p выбран из 1 и 2;

q выбран из 1, 2 и 3;

r выбран из 1 и 2;

s выбран из 1, 2 и 3;

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

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинила, C₂₋₃ алкенила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинил, C₂₋₃ алкенил и C₃₋₅ циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R;

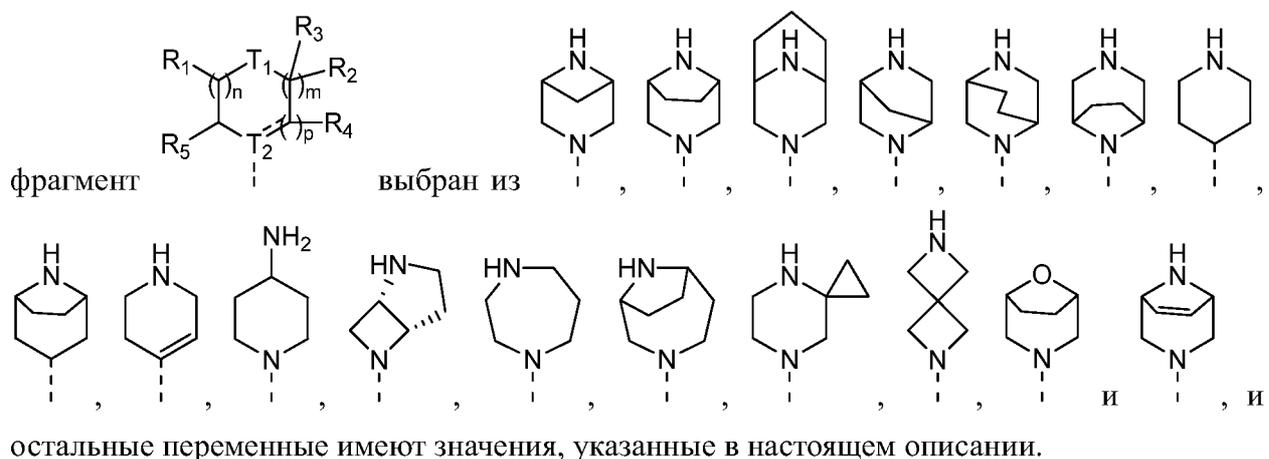
R_c каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и $-C_{1-3}$ алкил-O-CO- C_{1-3} алкиламино;

R каждый независимо выбран из F, Cl и Br;

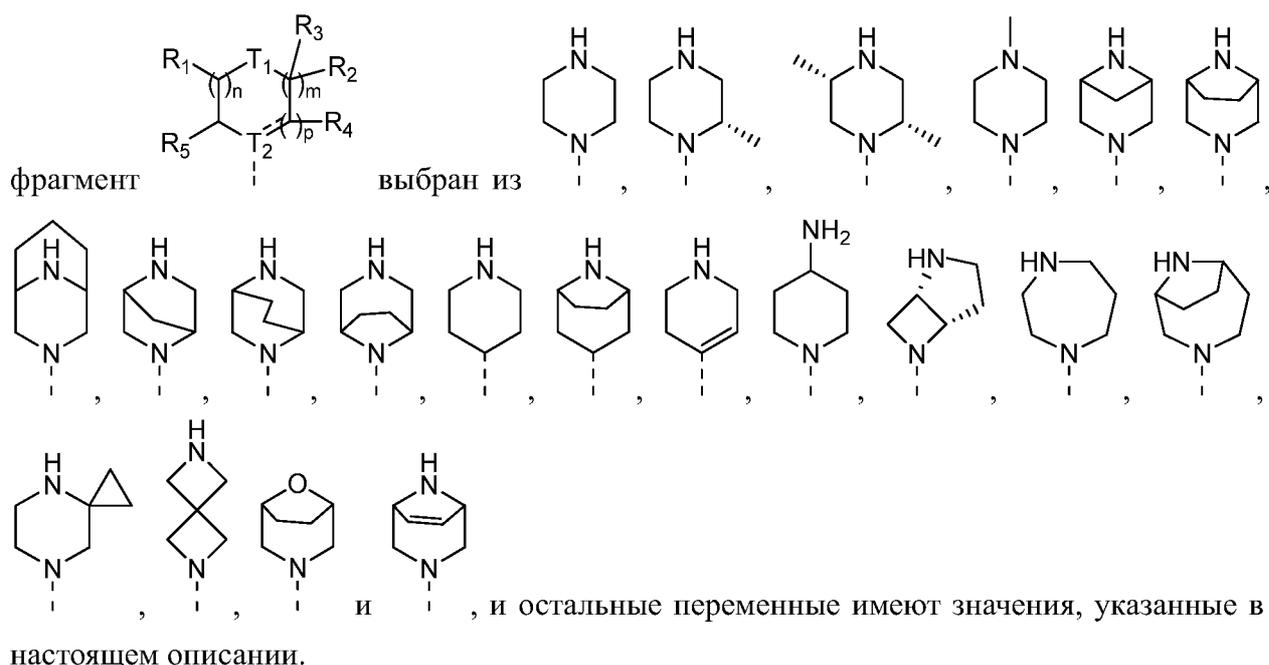
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо выбраны из H, CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо выбраны из H и CH_3 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный

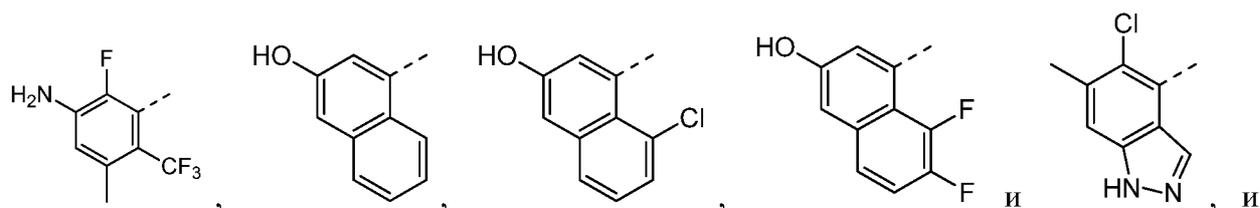


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₆ каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH, где CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₆ каждый независимо выбран из F, OH, NH₂, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ и -C≡CH, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

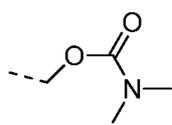
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₆ выбран из фенила, нафтила, индолила и индазолила, где фенил, нафтил, индолил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R₆, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₆ выбран из



и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

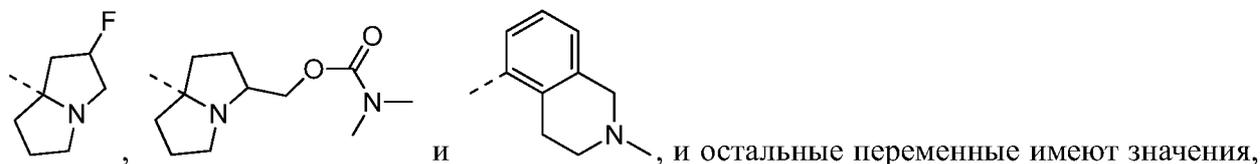
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₆ каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃ и



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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁₀ выбран из тетрагидропирролила, гексагидро-1H-пирролизинила и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, где тетрагидропирролил, гексагидро-1H-пирролизинил и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R₆, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

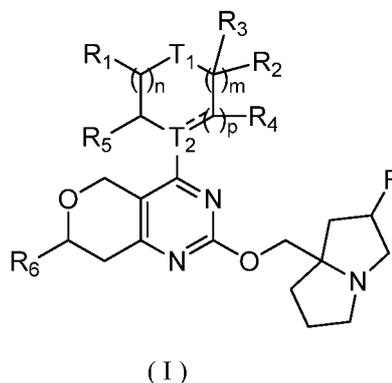
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁₀ выбран из



и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

указанные в настоящем описании.

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



--- выбран из простой связи и двойной связи;

T_1 выбран из CR_7R_8 и NR_9 ;

когда --- представляет собой простую связь, T_2 выбран из CH и N ;

когда = представляет собой двойную связь, T_2 представляет собой C ;

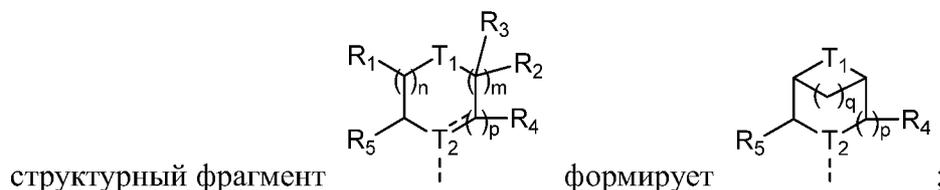
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_a ;

R_6 выбран из фенила и нафтила, где фенил и нафтил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_b ;

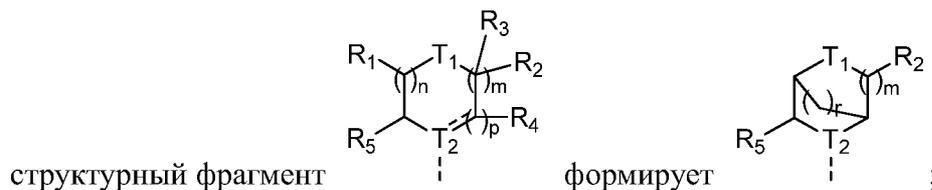
R_7 и R_8 каждый независимо выбраны из H , CH_3 и NH_2 ;

R_9 выбран из H и CH_3 ;

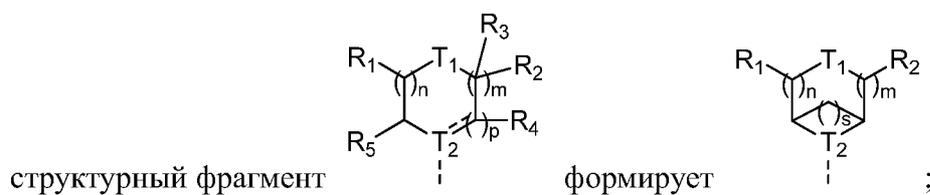
или R_1 и R_2 образуют кольцо вместе с атомами, с которыми они связаны, так что



или R_1 и R_4 образуют кольцо вместе с атомами, с которыми они связаны, так что



или R_4 и R_5 образуют кольцо вместе с атомами, с которыми они связаны, так что



или R₂ и R₇ формируют тетрагидропирролидинил вместе с атомами, с которыми они связаны;

или R₂ и R₃ формируют C₃₋₅-членный циклоалкил вместе с атомами, с которыми они связаны;

или R₇ и R₈ формируют 4-5-членный гетероциклоалкил вместе с атомами, с которыми они связаны;

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

p выбран из 1 и 2;

q выбран из 1, 2 и 3;

r выбран из 1 и 2;

s выбран из 1, 2 и 3;

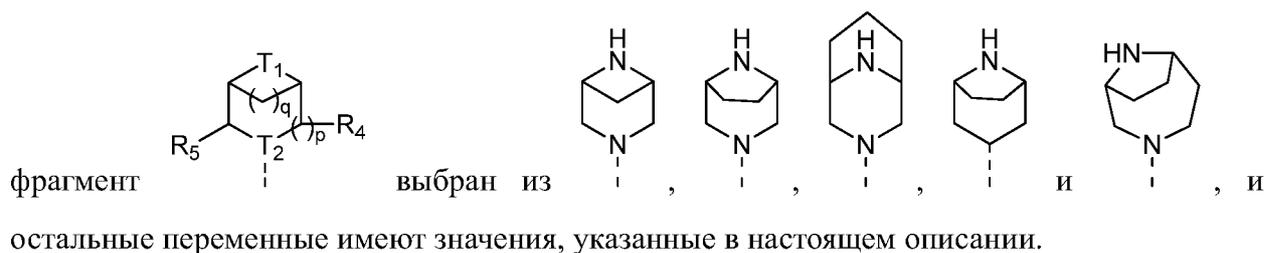
R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br и I;

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃ и OCH₃.

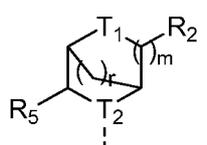
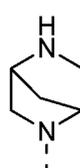
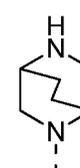
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

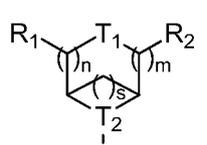
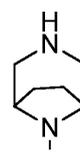
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

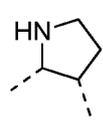
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный



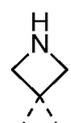
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный

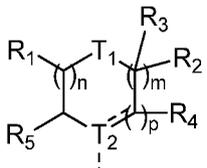
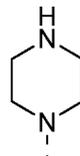
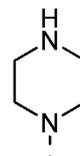
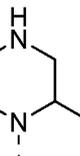
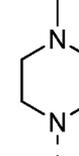
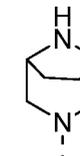
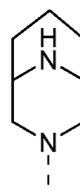
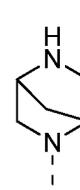
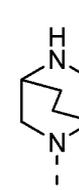
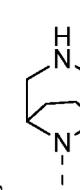
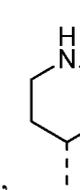
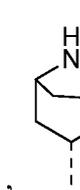
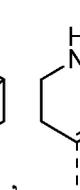
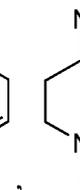
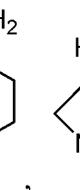
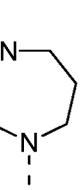
фрагмент  выбран из  и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

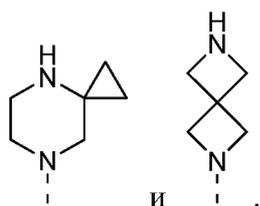
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный фрагмент  представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₂ и R₇ формируют  вместе с атомами, с которыми они связаны, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

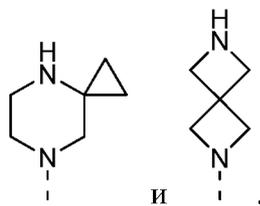
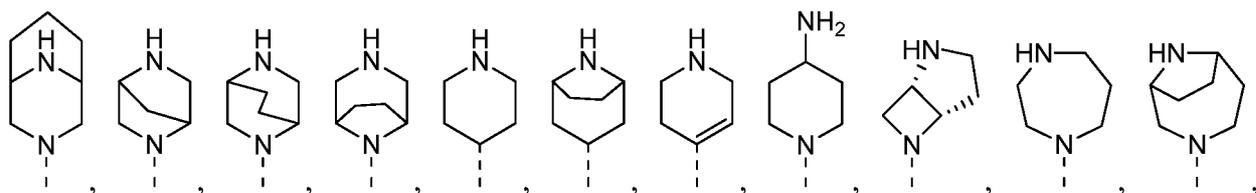
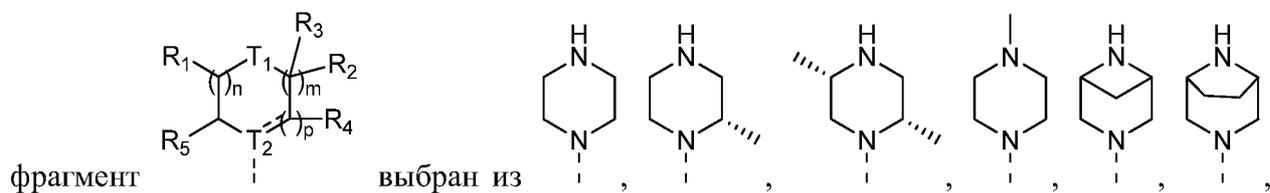
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₂ и R₃ формируют  вместе с атомами, с которыми они связаны, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R₇ и R₈ формируют  вместе с атомами, с которыми они связаны, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный фрагмент  выбран из , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

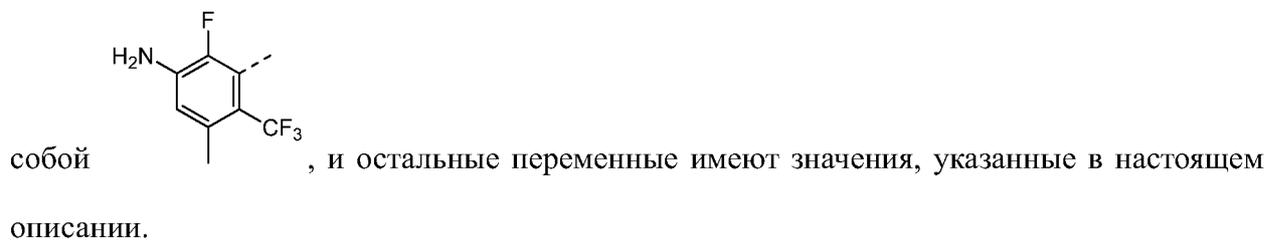


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, структурный

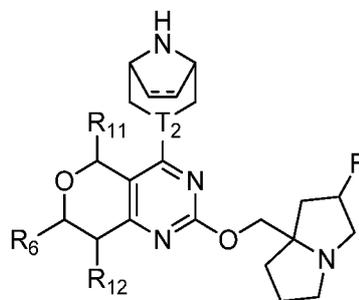


, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R_6 представляет



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



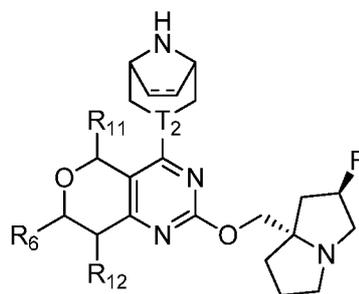
(IV)

где

/// выбран из простой связи и двойной связи;

T_2 , R_6 , R_{11} и R_{12} имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



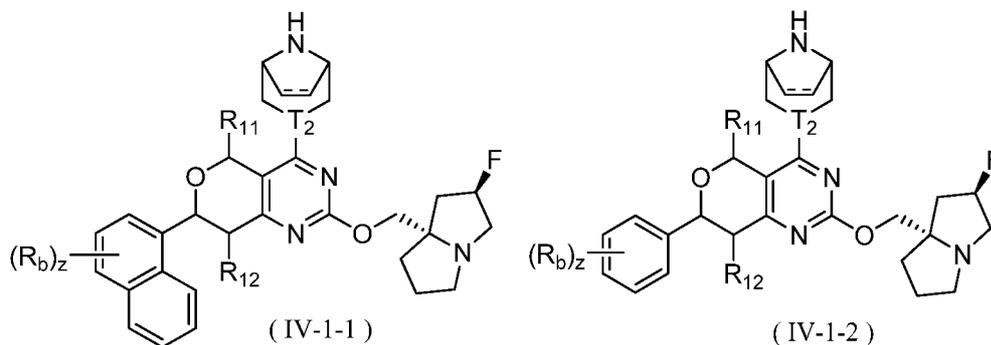
(IV-1)

где

\diagup выбран из простой связи и двойной связи;

T_2 , R_6 , R_{11} и R_{12} имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



(IV-1-1)

(IV-1-2)

где

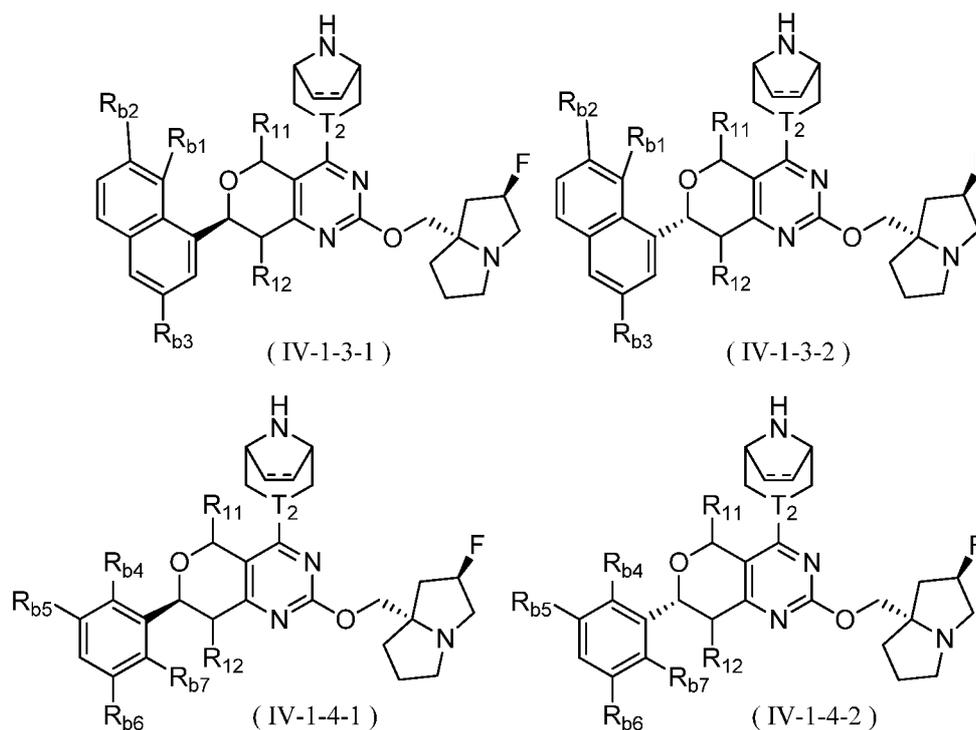
\diagup выбран из простой связи и двойной связи;

z выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

T_2 , R_b , R_{11} и R_{12} имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



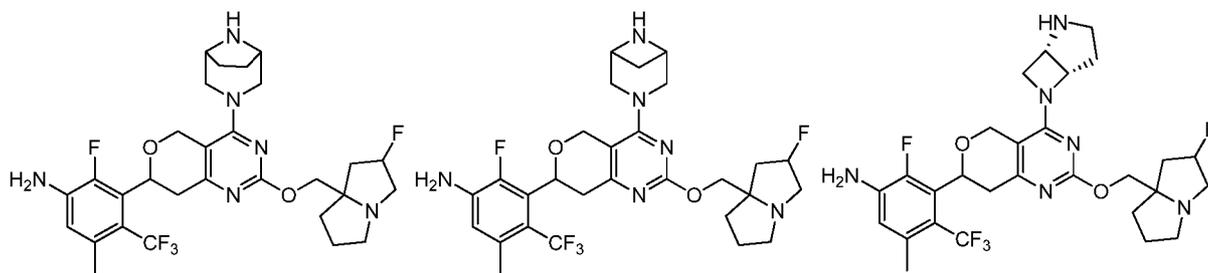
где

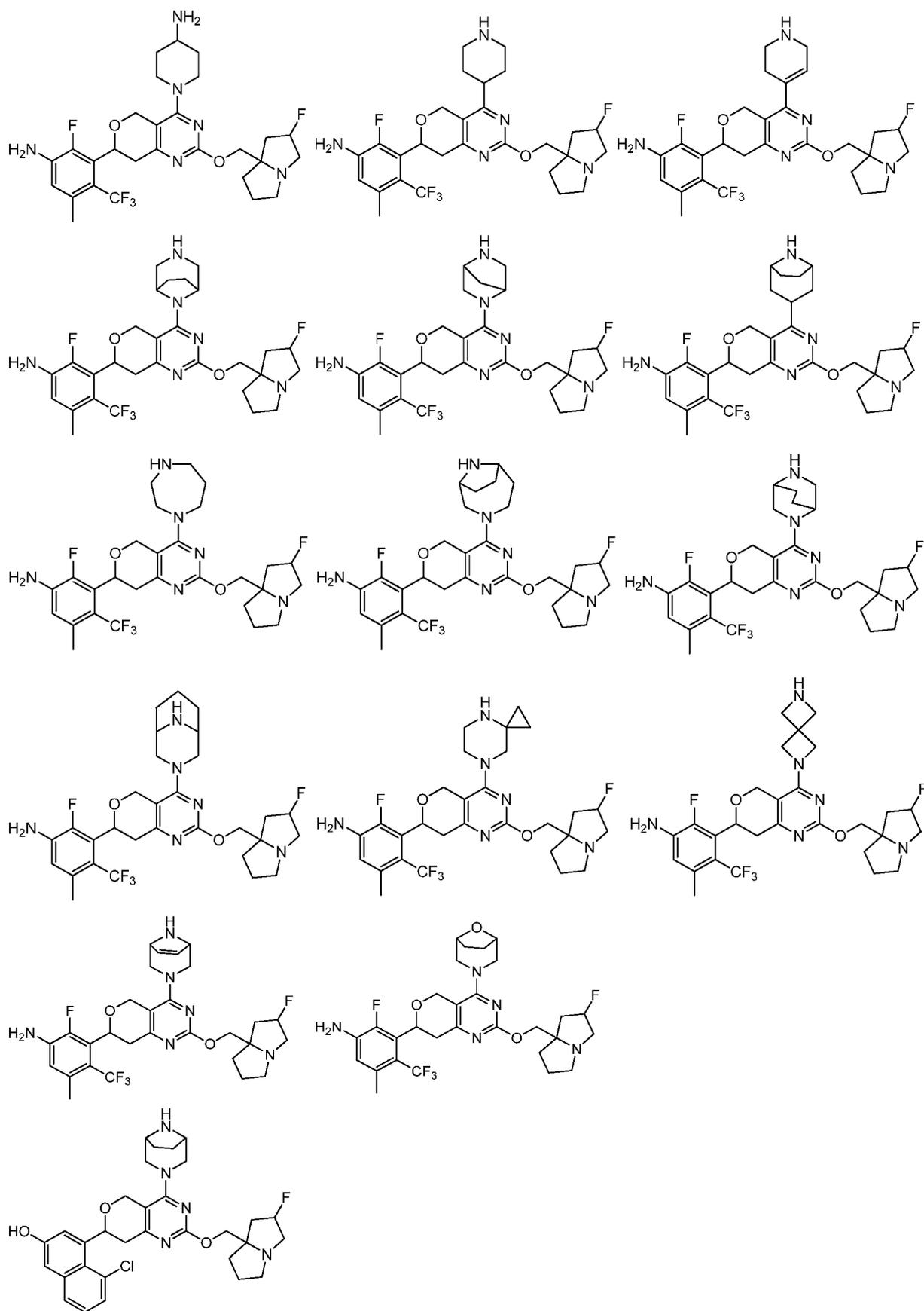
// выбран из простой связи и двойной связи;

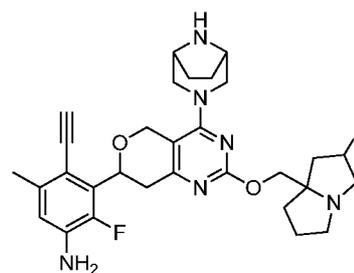
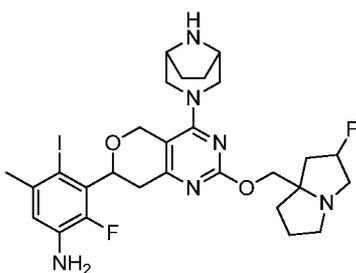
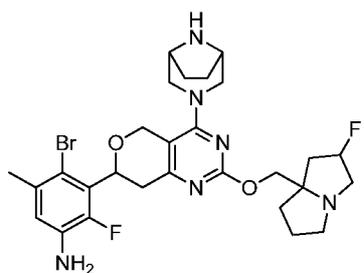
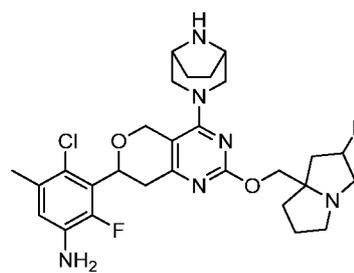
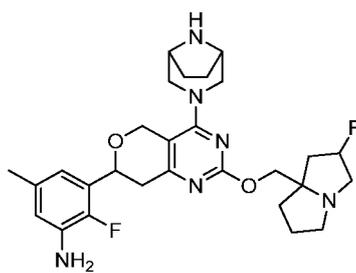
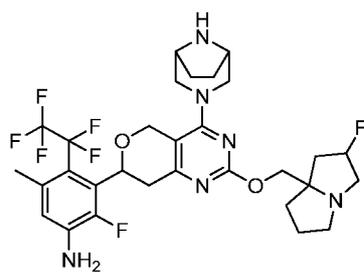
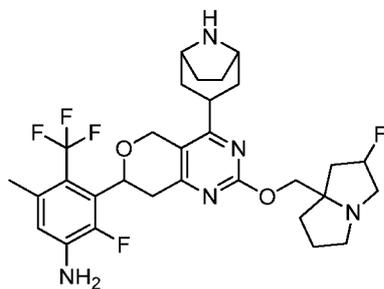
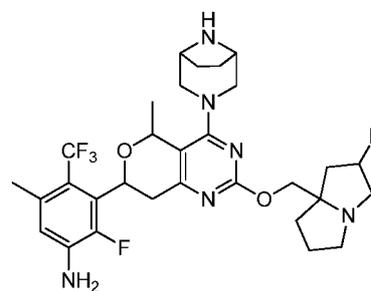
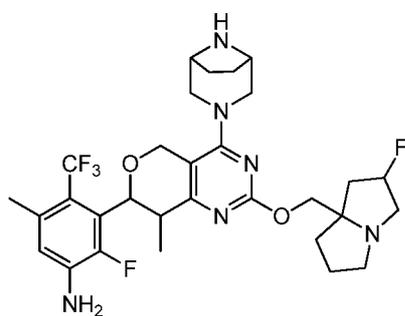
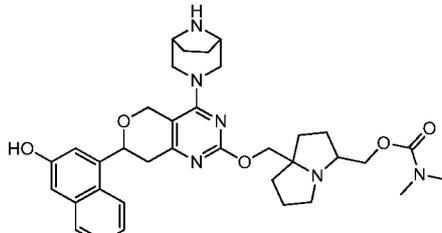
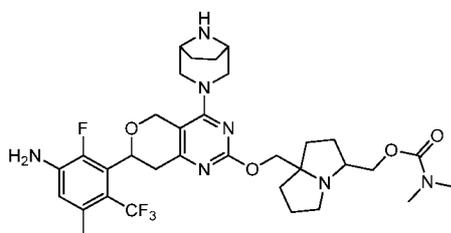
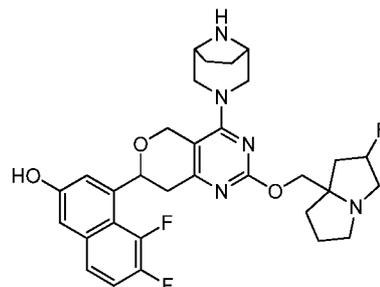
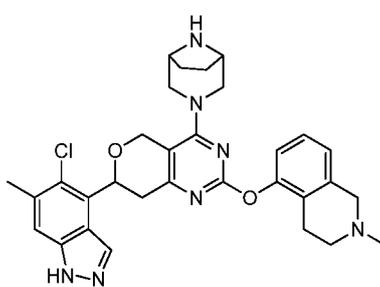
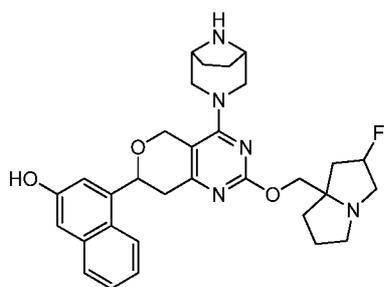
T₂, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6}, R_{b7}, R₁₁ и R₁₂ имеют значения, указанные в настоящем тексте.

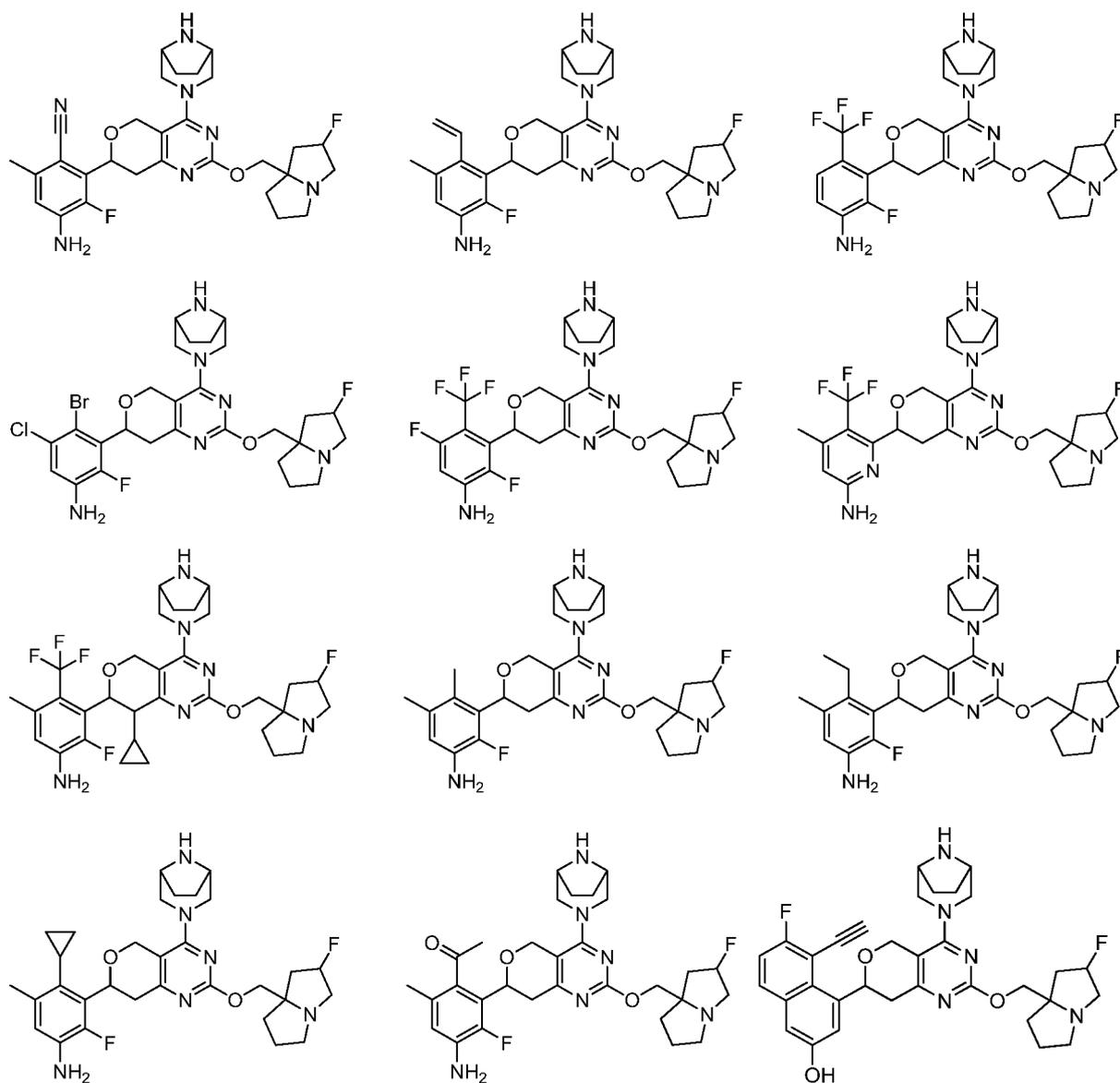
Настоящее изобретение включает также некоторые варианты осуществления, полученные любой комбинацией перечисленных выше переменных.

В настоящем изобретении также описано соединение, имеющее изображенную ниже формулу, или его фармацевтически приемлемая соль,

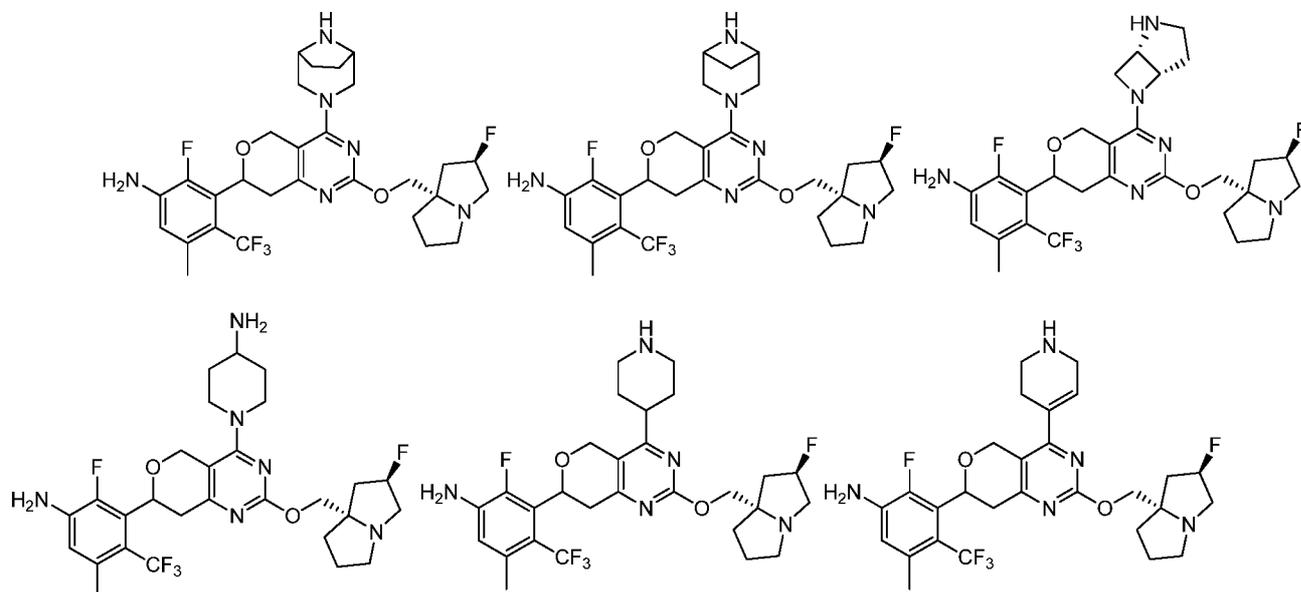


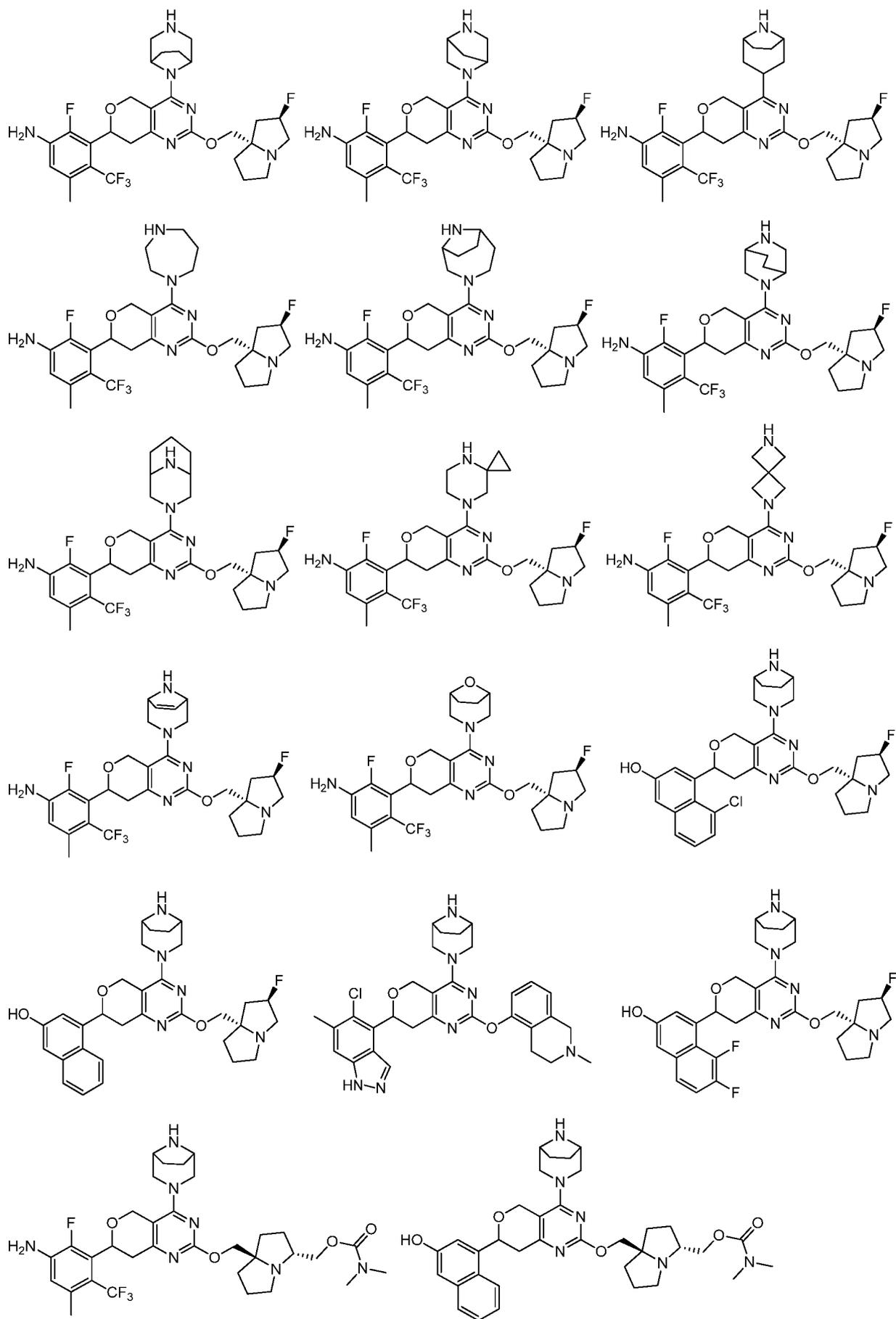


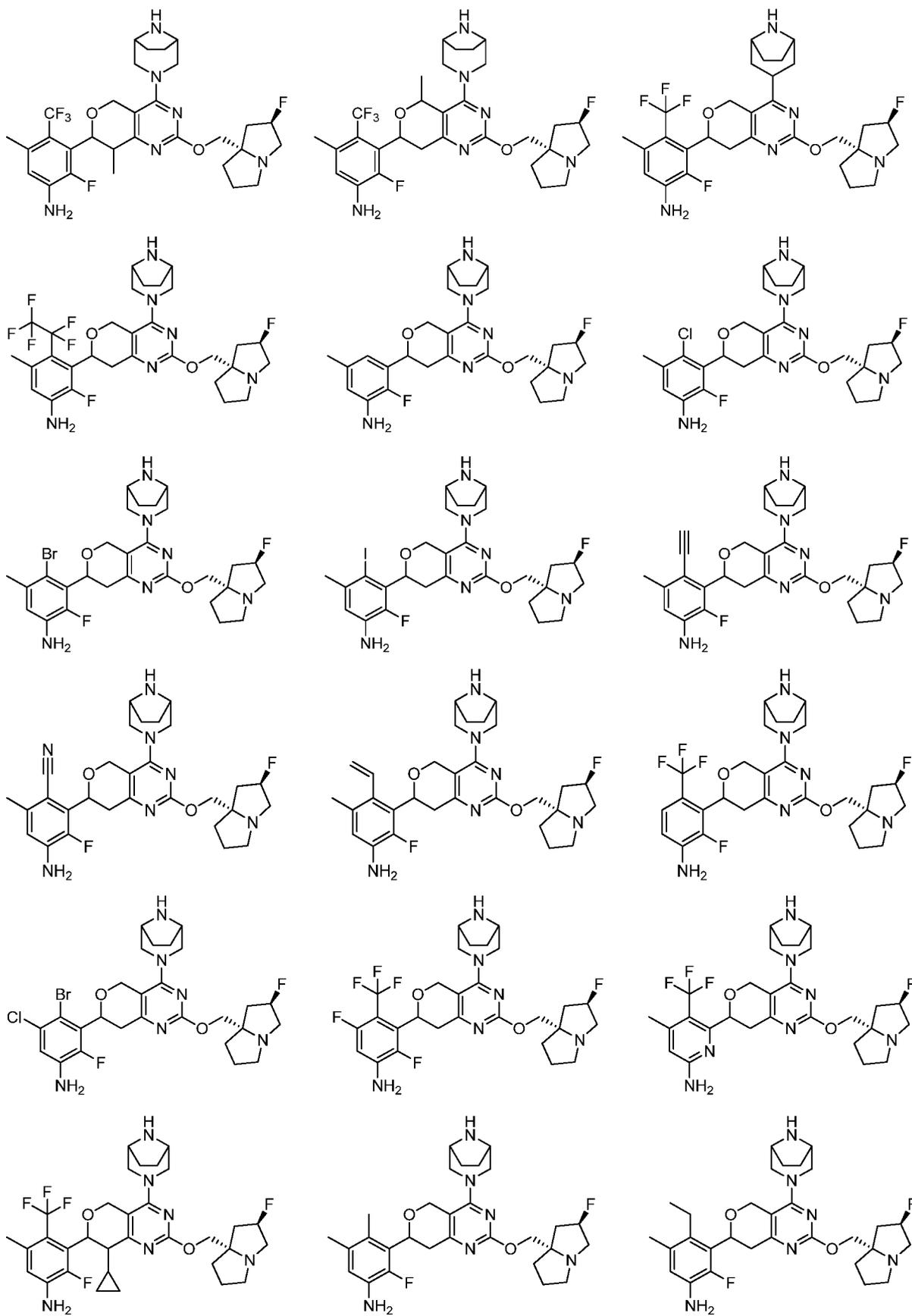


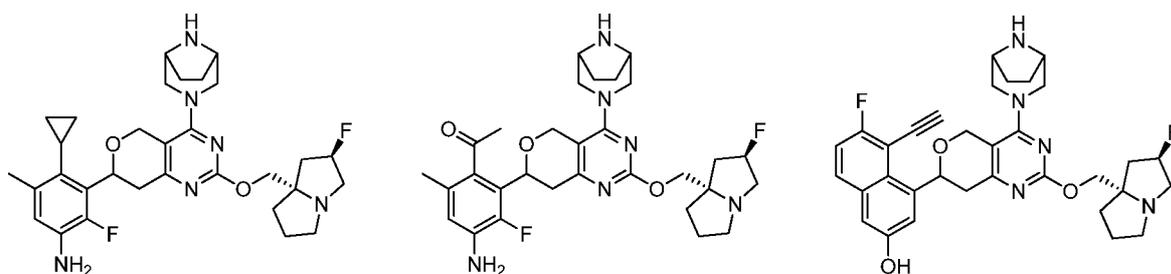


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

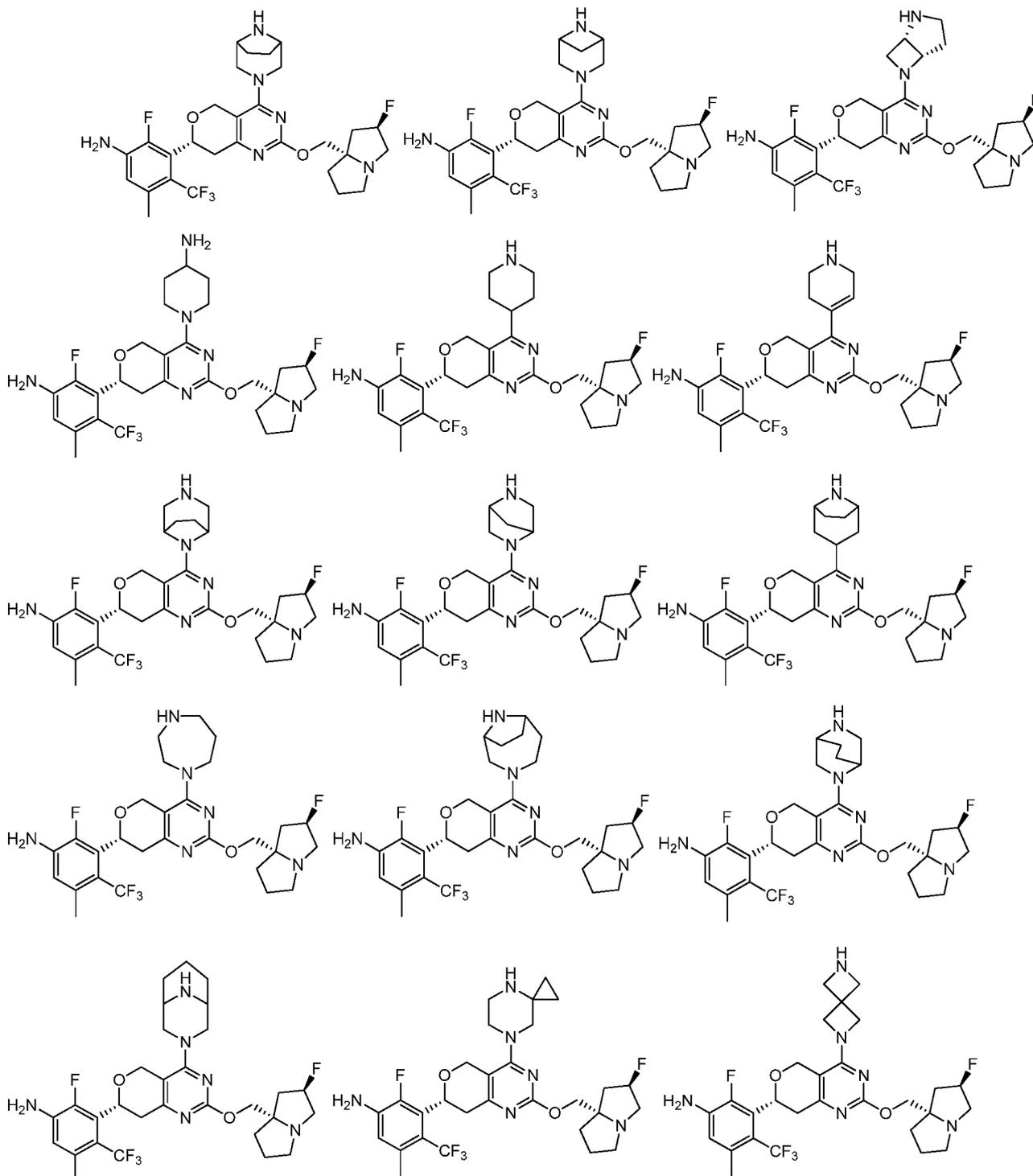


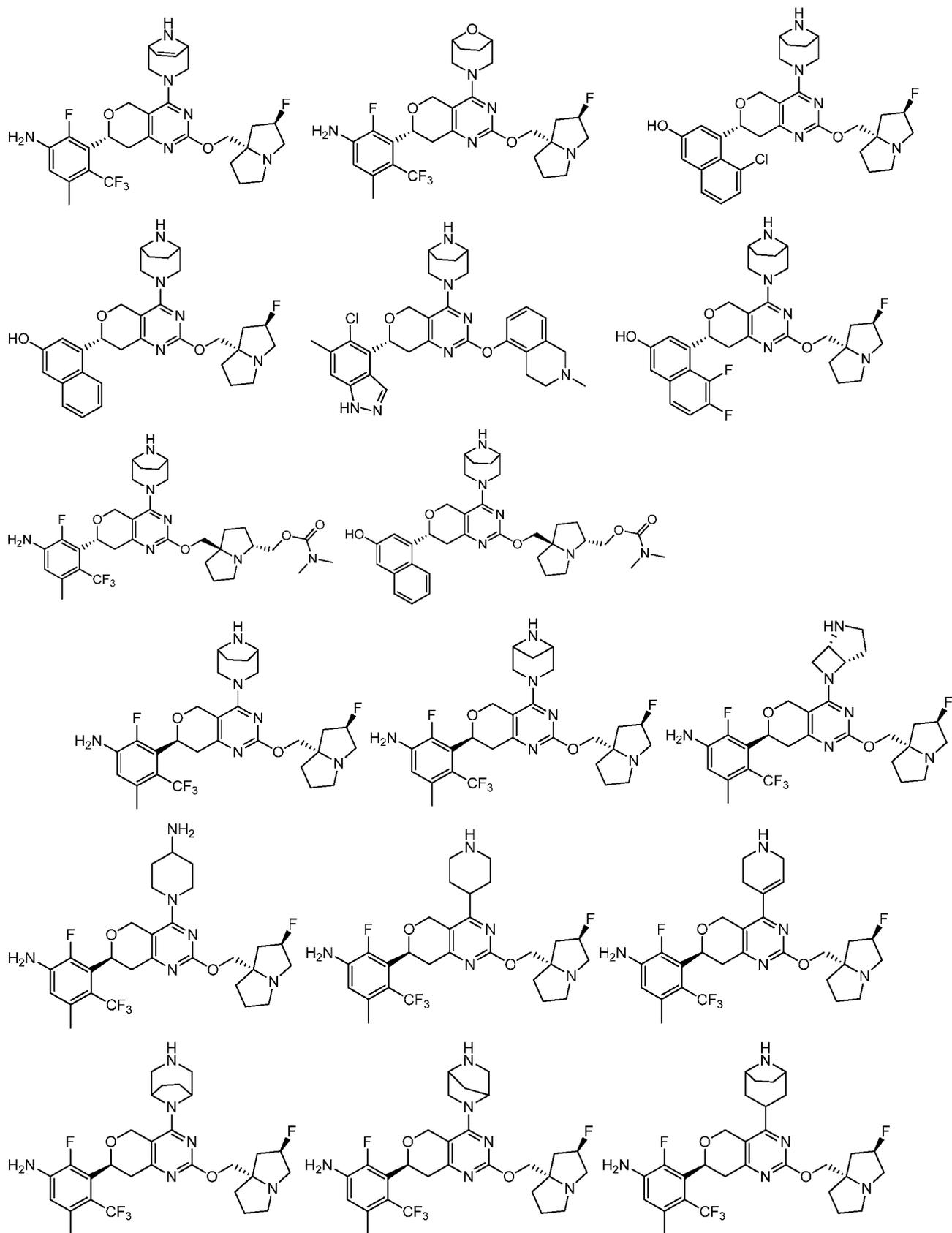


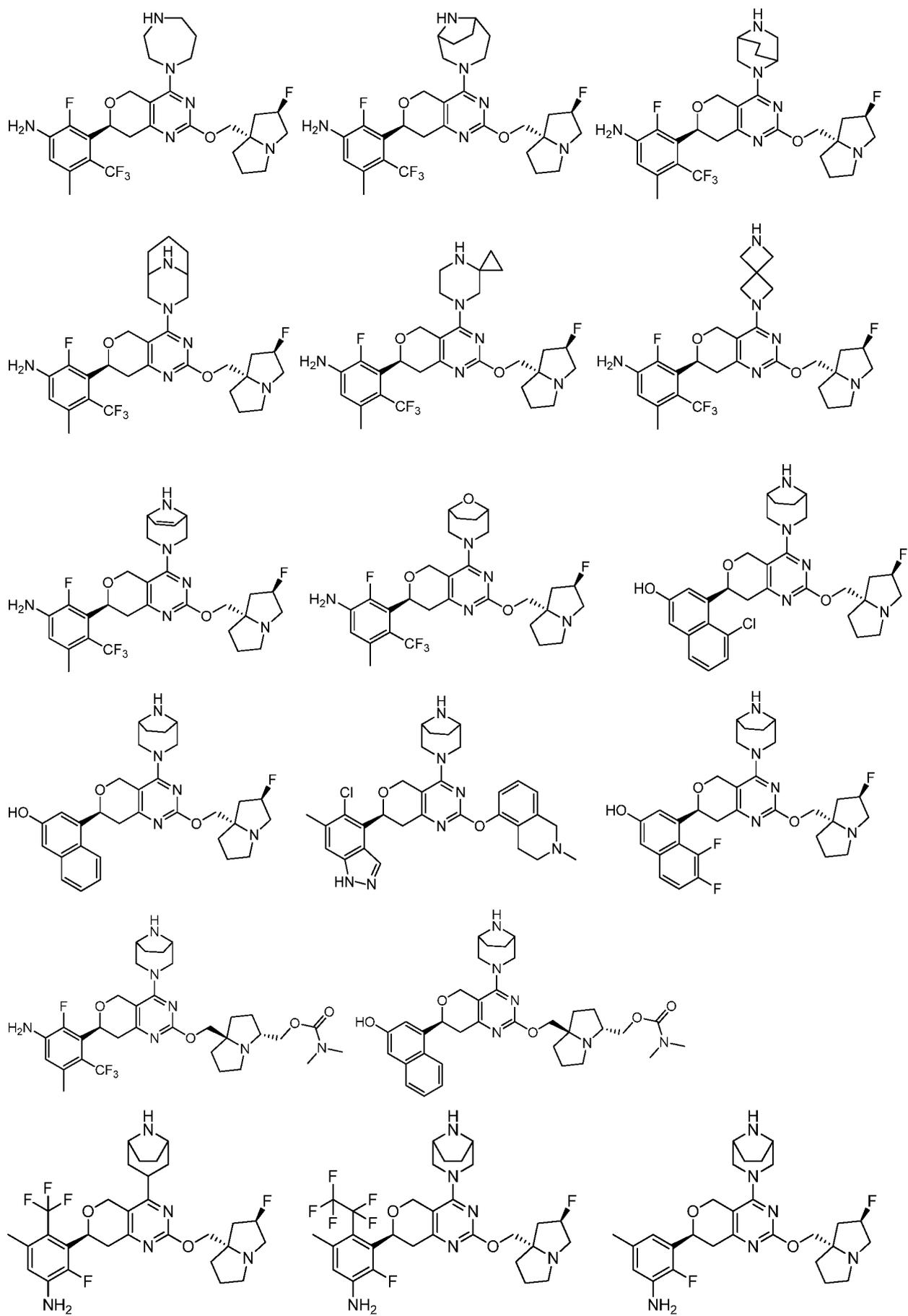


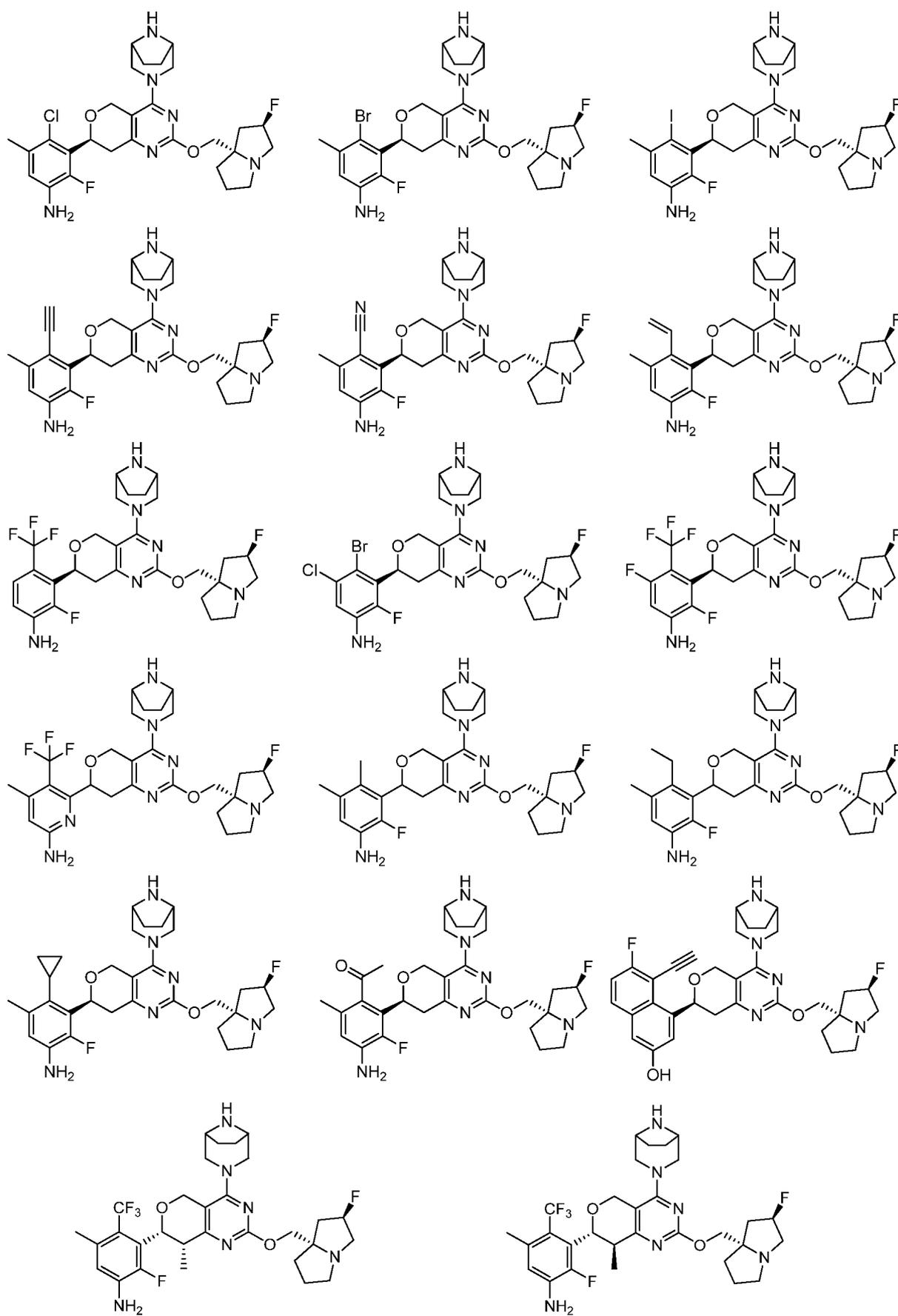


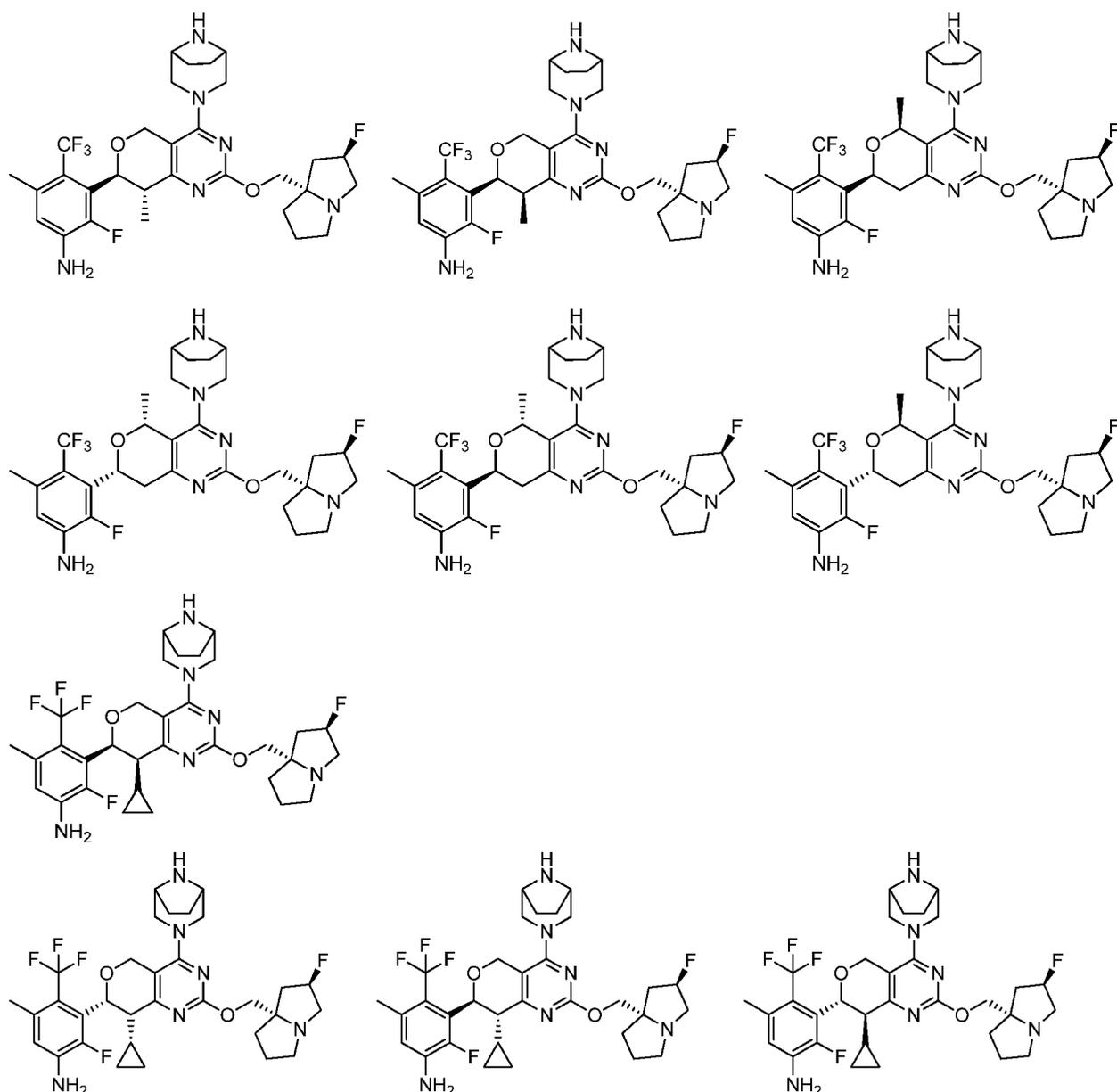
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из











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

В настоящем изобретении также описано применение описанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с опухолями.

Технический эффект

Соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее действие на KRAS^{G12D} мутировавшую киназу. Соединения по настоящему изобретению могут эффективно ингибировать p-ERK, оказывают хорошее ингибирующее действие на пролиферацию клеток у KRAS^{G12D} мутировавших клеток, могут эффективно ингибировать

рост клеток *in vivo* и преодолевать лекарственную резистентность. Соединения по настоящему изобретению демонстрируют от умеренной до высокой степень связывания в плазме и 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, изомаляновую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфокислоту, *p*-толуолсульфокислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и

метансульфоокислоту и т.п.; а также соли с аминокислотами (такими как аргинин и т.п.) и соли с органической кислотой, такой как глюконовая 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.

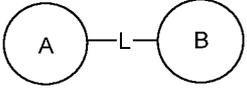
Термин "замещенный" означает, что один или больше одного атома водорода у определенного атома заменены на заместитель, включая дейтериевые и водородные варианты, при условии, что валентность у данного определенного атома остается нормальной, и замещенное соединение устойчиво. Когда заместителем является 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.

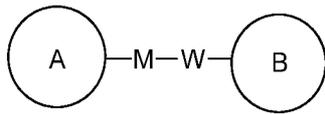
Когда любая переменная (такая как R) содержится в структуре соединения более одного раза, значение переменной в каждом случае является независимым. Так, например, если группа замещена 0-2 заместителями R, данная группа может опционально иметь от 0 до 2 заместителей R, где значение R в каждом случае является 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.

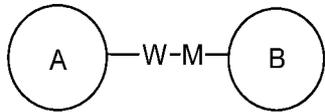
Когда одна из переменных представляет собой простую связь, это означает, что две группы, соединенные простой связью, соединены между собой напрямую. Например, когда L в A-L-Z представляет собой простую связь, структура A-L-Z в действительности представляет собой A-Z.

Когда для линкерной группы не указано направление связывания, значит направление связывания может быть произвольным. Например, когда линкерная группа L

в  представляет собой -M-W-, то фрагмент -M-W- может быть связан с кольцом A и кольцом B в порядке прочтения слева направо и давать фрагмент

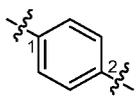


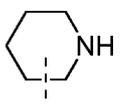
, или он может быть связан с кольцом А и кольцом В в направлении, обратном порядку прочтения слева направо, давая фрагмент



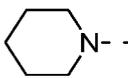
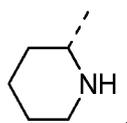
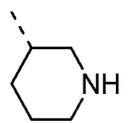
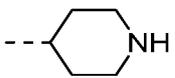
. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их вариантов допустима только тогда, когда такая комбинация приводит к устойчивому соединению.

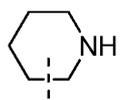
Если не указано иное, когда группа имеет один или больше сайтов связывания, любые один или больше сайтов в этой группе могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Когда положение присоединения химической связи переменное, и есть атом(ы) Н у сайтов присоединения, то если с химической 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 $-OCH_3$ показывает, что данная группа соединена с остальными группами через атом кислорода в этой группе; прямая пунктирная линия в $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \\ H \end{array}$ показывает, что данная группа соединена с остальными группами по двум концам через атом кислорода в этой

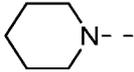
группе; волнистая линия в  показывает, что данная группа соединена с

остальными группами через атомы углерода 1 и 2 в фенильной группе; 

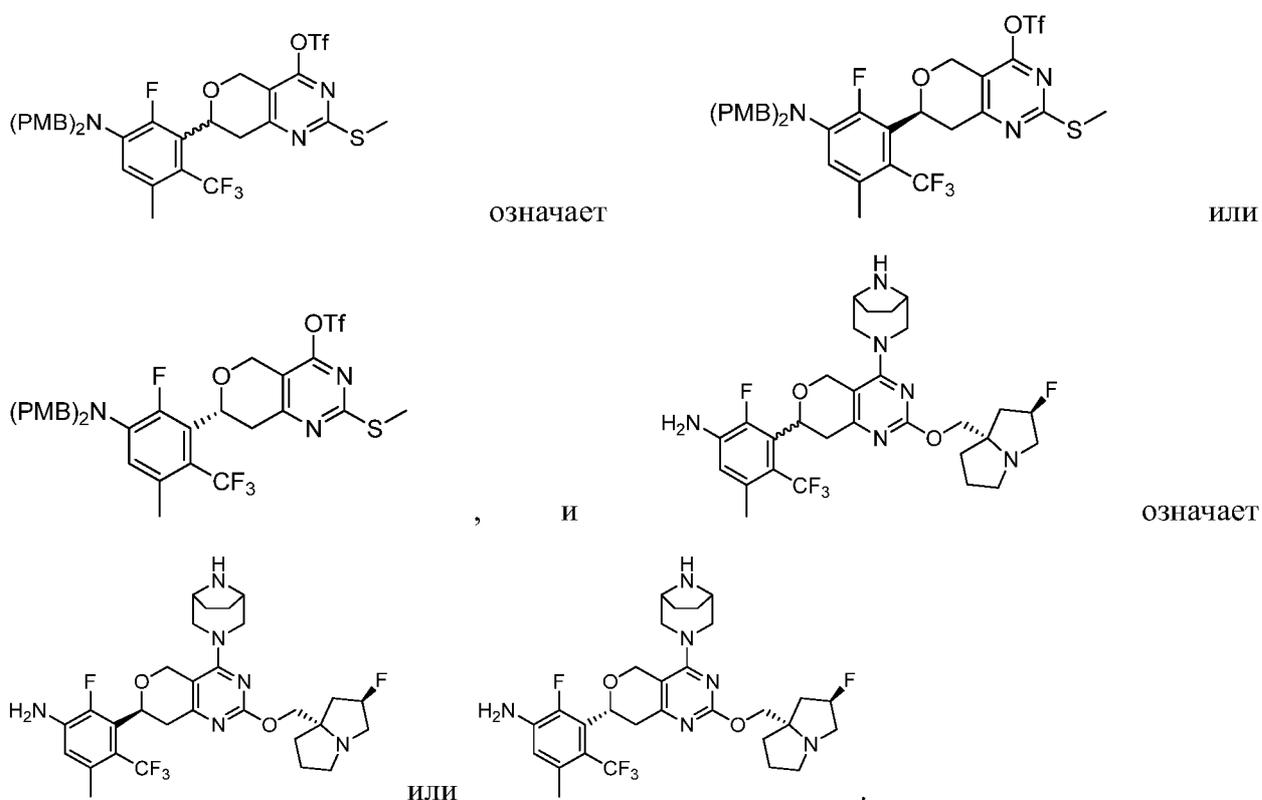
показывает, что любой способный к соединению сайт в пиперидинильной группе может быть соединен с другими группами одной химической связью, включая по меньшей мере

четыре способа связывания: , ,  и ; 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.

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 () и прямую пунктирную связь (). Например,



Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃ алкил включает C₁₋₂ алкил, C₂₋₃ алкил и т.д. Он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метенил). Примеры C₁₋₃ алкила включают (но не ограничиваются только ими) метил (Me), этил (Et), пропил (включая n-пропил и изопропил) и т.п.

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкокси" означает алкильные группы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода и присоединенные 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 алкильные группы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода и присоединенные к остальной части молекулы через аминогруппы. 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, "C₂₋₃ 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, "C₂₋₃ 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, термин "4-5-членный гетероциклоалкил" отдельно или в комбинации с другими терминами соответственно означает насыщенную моноциклическую группу, состоящую из 4 - 5 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 представляют собой атомов 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). Кроме того, в "4-5-членном гетероциклоалкиле" гетероатом может располагаться в точке присоединения гетероциклоалкильной группы к остальной части молекулы. 4-5-членный гетероциклоалкил включает 4-членный и 5-членный гетероциклоалкил. Примеры 4-5-членного гетероциклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил,

пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил и т.п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т.п.), or the like.

Если не указано иное, "С₃₋₅ циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 3 - 5 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую систему. С₃₋₅ циклоалкил включает С₃₋₄ и С₄₋₅ циклоалкил и т.д., и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₃₋₅ циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил и т.д.

Если не указано иное, термины "С₆₋₁₀ ароматическое кольцо" и "С₆₋₁₀ арил" могут применяться взаимозаменяемо в настоящем тексте. Термин "С₆₋₁₀ ароматическое кольцо" или "С₆₋₁₀ 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. С₆₋₁₀ арил включает С₆₋₉, С₉, С₁₀ и С₆ арил, и т.д. Примеры С₆₋₁₀ 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 10-членные, 9-членные, 9-10-членные, 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.), пиразинил 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.), бензоксазолил, 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, пиразолидинил, 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). 5-6-членный гетероциклоалкенил 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, C₁₋₁₂ включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, также включает любой диапазон от n до n+m, например, C₁₋₁₂ включает C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂ и C₉₋₁₂, 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. В настоящем тексте используются следующие аббревиатуры: ч означает час; LDA означает диизопропиламид лития; B₂Pi_n2 означает диборон пинаколат; Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ означает комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорида с дихлорметаном; DIPEA означает N,N-диизопропилэтиламин; NBS означает N-бромсукцинимид; NIS означает N-иодсукцинимид; PdCl₂(PPh₃)₂ означает бис(трифенилфосфин)палладий дихлорид; CuI означает иодид меди; Et₃N означает триэтиламин; K₄FeCN₆ означает гексацианоферрат калия; n-BuLi означает n-бутиллитий; PhNTf₂ означает N-фенил-бис(трифторметансульфонамид); Pd(dppf)Cl₂ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид.

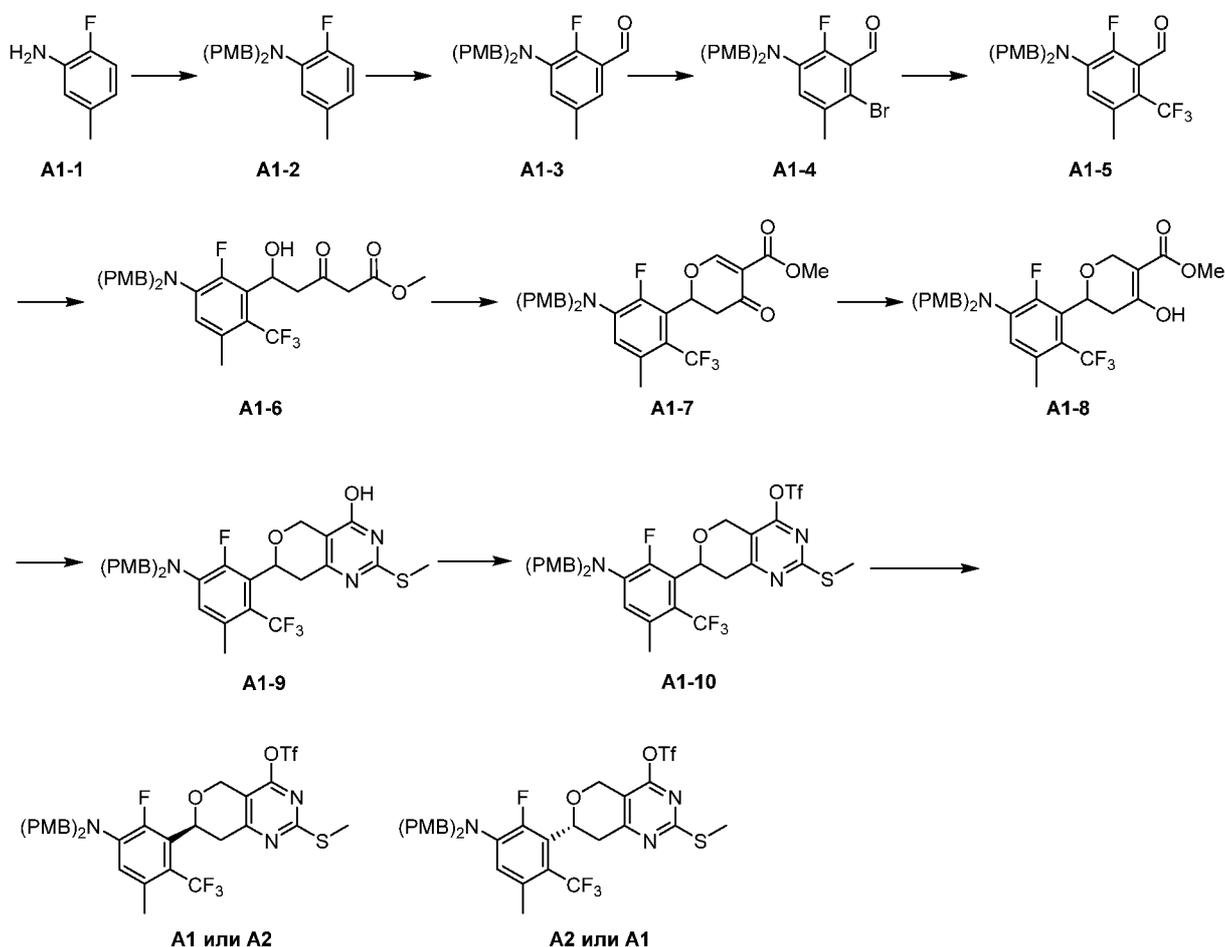
Названия соединений сгенерированы согласно общеизвестным в данной области

принципам или с применением программы ChemDraw®, а коммерчески доступные соединения имеют названия, используемые их поставщиками.

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.

Сравнительный пример 1



Стадия 1: Синтез соединения A1-2

В сухой 2-литровой трехгорлой колбе добавляли гидрид натрия (39.12 г, 978.08 ммоль, 60%) в N,N-диметилформамид (510 мл). Реакционная система была гетерогенной серого цвета, и ее охлаждали до 0 °С. Раствор соединения **A1-1** (51 г, 407.53 ммоль) в N,N-диметилформамиде (200 мл) добавляли по каплям в атмосфере азота. Полученную

смесь выдерживали для прохождения реакции при 0 °С еще 0.5 часа и добавляли *p*-метоксибензил хлорид (140.41 г, 896.57 ммоль, 122.10 мл). Смесь медленно нагревали до 20 °С и перемешивали еще 7.5 часа в атмосфере азота. Реакционный раствор медленно добавляли в 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0~10:1), получая соединение **A1-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.23 - 7.18 (м, 4H), 6.91 - 6.87 (м, 1H), 6.82 - 6.76 (м, 4H), 6.65 -6.59 (м, 2H), 4.20 (с, 4H), 3.79 (с, 6H), 2.19 (с, 3H). MS *m/z*: 366.1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения A1-3

2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (31.31 г, 221.65 ммоль, 37.63 мл) добавляли в безводный тетрагидрофуран (300 мл). Смесь охлаждали до -5°С и добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 94.57 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -5~0°С в течение 15 минут и охлаждали до -60°С. Раствор соединения **A1-2** (27 г, 73.88 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли в реакционный раствор. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -60°С в течение 0.5 часа и быстро добавляли *N,N*-диметилформамид (108.00 г, 1.48 моль, 113.69 мл). Реакционный раствор перемешивали при -60 °С еще 10 минут. В реакционный раствор добавляли 400 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт суспендировали в смеси растворителей (петролейный эфир: метил-трет-бутиловый эфир = 5:1, 70 мл) в течение 0.5 часа и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали. Фильтрат упаривали, и затем полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0~10:1). Осадок на фильтре и продукт, полученный после колоночной хроматографии, объединяли, получая соединение **A1-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10.43 - 10.35 (м, 1H), 7.21 - 7.18 (м, 5H), 6.92 - 6.81 (м, 5H), 4.25 (с, 4H), 3.80 (с, 6H), 2.23 (с, 3H). MS *m/z*: 394.2

[M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения A1-4

Соединение A1-3 (17.8 г, 45.24 ммоль) добавляли в N,N-диметилформамид (170 мл) и добавляли бромсукцинимид (8.05 г, 45.24 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 20 минут. Реакционный раствор добавляли в 300 мл воды. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (150 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл * 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт суспендировали в смеси растворителей (этилацетат: метил-трет-бутиловый эфир = 1:1, 50 мл) в течение 0.5 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили, получая соединение A1-4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10.39 (с, 1H), 7.17 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.89 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.85 - 6.82 (м, 4H), 4.22 (с, 4H), 3.79 (с, 6H), 2.28 (с, 3H). MS m/z: 472.1 [M+H]⁺, 474.1 [M+3H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения A1-5

Соединение A1-4 (19.3 г, 40.86 ммоль) добавляли в N,N-диметилформамид (190 мл). В реакционный раствор добавляли иодид меди (15.56 г, 81.72 ммоль) и метил фторсульфонилдифторацетат (39.25 г, 204.30 ммоль, 25.99 мл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Реакционный раствор фильтровали через слой целита, и фильтрат добавляли в 300 мл воды. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (150 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл * 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0-10:1), получая соединение A1-5. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10.37 (кв, J = 4.0 Гц, 1H), 7.18 - 7.11 (м, 4H), 6.89 - 6.82 (м, 4H), 6.73 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 4.36 (с, 4H), 3.81 (с, 6H), 2.37 - 2.29 (м, 3H). MS m/z: 484.0 [M+Na]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения A1-6

Безводный тетрагидрофуран (50 мл) и гидрид натрия (1.17 г, 29.26 ммоль, 60%) помещали в сухую трехгорлую колбу. Смесь охлаждали до 0°C. Этил ацетоацетат (3.40 г, 29.26 ммоль, 3.15 мл) добавляли по каплям в атмосфере азота. Реакционный раствор

перемешивали при 0°C еще 0.5 часа и добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 11.70 мл). Реакционный раствор перемешивали в этих условиях еще 0.5 часа и охлаждали до -60°C. Раствор соединения **A1-5** (4.5 г, 9.75 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям. Реакционный раствор перемешивали при -60 °C еще 0.5 часа. В реакционный раствор добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали 30 мл этилацетата. Органическую фазу промывали 80 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0-3:1), получая соединение **A1-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.18 - 7.15 (м, 4H), 6.90 - 6.78 (м, 4H), 6.61 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.72 - 5.57 (м, 1H), 4.31 (м, 4H), 3.81 (с, 6H), 3.76 (с, 3H), 3.56 (с, 2H), 3.50 - 3.38 (м, 1H), 2.98 - 2.93 (м, 1H), 2.38 - 2.26 (м, 3H). MS *m/z*: 578.1 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения A1-7

Соединение **A1-6** (3 г, 5.19 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (30 мл) и добавляли *N,N*-диметилформамид диметилацеталь (742.74 мг, 6.23 ммоль, 828.02 мкл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром (884.66 мг, 6.23 ммоль, 769.27 мкл) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C еще 1 час. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0 - 3:1), получая соединение **A1-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.43 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.21 - 7.10 (м, 4H), 6.91 - 6.81 (м, 4H), 6.70 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.93 (дд, *J* = 3.2, 14.8 Гц, 1H), 4.35 (с, 4H), 3.8 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 3.38 - 3.29 (м, 1H), 2.68 (дд, *J* = 3.6, 16.8 Гц, 1H), 2.39 - 2.24 (м, 3H). MS *m/z*: 588.2 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения A1-8

Соединение **A1-7** (2.1 г, 3.57 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (21 мл). Смесь охлаждали до -60 °C. Три-втор-бутиллитий боргидрид (1 М, 4.29 мл) добавляли в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при -60°C еще 0.5 часа.

Реакционный раствор добавляли в 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл*2). Объединенные органические фазы промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = от 100:0 до 3:1), получая соединение **A1-8**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.167 - 7.14 (м, 4H), 6.87 - 6.83 (м, 4H), 6.63 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 5.05 - 5.00 (м, 1H), 4.61 - 4.58 (м, 1H), 4.42 - 4.24 (м, 5H), 3.85 - 3.73 (м, 10H), 3.13 - 3.05 (м, 1H), 2.47 - 2.38 (м, 1H), 2.35 - 2.31 (м, 3H). MS m/z : 590.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: Синтез соединения A1-9

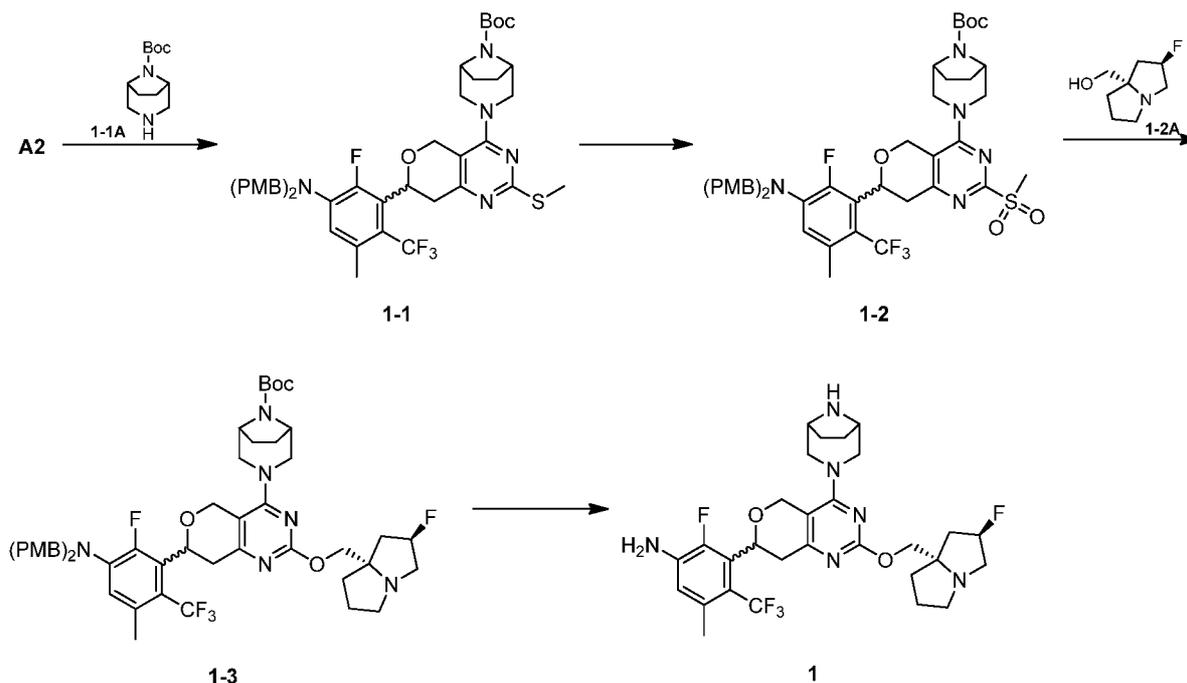
Соединение **A1-8** (1.27 г, 2.15 ммоль) добавляли в этанол (15 мл) и воду (3 мл), и добавляли бикарбонат натрия (3.62 г, 43.08 ммоль, 1.68 мл) и сульфат метилизотиомочевин (4.05 г, 21.54 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 50°C еще 4 часа. Реакционный раствор добавляли в 40 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл * 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 100:0 - 1:1), получая соединение **A1-9**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.22 - 7.14 (м, 4H), 6.91 - 6.82 (м, 4H), 6.65 (дд, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.12 - 5.08 (м, 1H), 4.97 - 4.91 (м, 1H), 4.67 - 4.57 (м, 1H), 4.45 - 4.22 (м, 4H), 3.88 - 3.74 (м, 6H), 3.43 - 3.35 (м, 1H), 2.77 - 2.72 (м, 1H), 2.59 (м, 3H), 2.40 - 2.31 (м, 3H). MS m/z : 630.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: Синтез соединений A1 и A2

Соединение **A1-9** (51 г, 81.00 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (31.40 г, 242.99 ммоль, 42.32 мл). Смесь охлаждали до 0~10°C и медленно добавляли в реакционный раствор ангидрида трифторметансульфокислоты (34.28 г, 121.49 ммоль, 20.05 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при этой же температуре в течение 15 минут. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (400 мл).

Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт суспендировали в смеси растворителей (петролейный эфир: метил-трет-бутиловый эфир = 20:1, 100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили, получая **A1-10**. 20 г **A1-10** брали для очистки методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250мм*50мм, 10мкм); подвижная фаза: А (CO₂) и В (0.1% NH₃H₂O EtOH); градиент: EtOH%: 11%-11%, 8мин). Получали **A1** (колонка: Chiralpak IG-3, 3 мкм, 0.46 см внутренний диаметр × 5 см длина; подвижная фаза: А (CO₂) и В (EtOH, содержит 0.1% изопропиламина); градиент: В% = 5~50%, 3 мин; скорость потока: 3.4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Rt = 0.924 мин, MS: *m/z* (ESI): 762.0 [M+H]⁺, оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20} = 16.82$, концентрация: 0.1682 г/100 мл.) и **A2** (колонка: Chiralpak IG-3, 3 мкм, 0.46 см внутренний диаметр × 5 см длина; подвижная фаза: А (CO₂) и В (EtOH, содержит 0.1% изопропиламина); градиент: В% = 5~50%, 3 мин; скорость потока: 3.4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Rt = 1.073 мин, оптическая чистота: 99.99%, MS: *m/z* (ESI): 762.0 [M+H]⁺, оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20} = -18.41$, концентрация: 0.3476 г/100 мл). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.03 - 7.14 (м, 4 H), 6.73 - 6.82 (м, 4 H), 6.57 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 5.08 (д, *J* = 9.6 Гц, 1 H), 4.92 (д, *J* = 15.6 Гц, 1 H), 4.67 (д, *J* = 15.6 Гц, 1 H), 4.24 (кв, *J* = 10,4 Гц, H), 3.719 (с, 6 H) 3.42 - 3.59 (м, 1 H), 2.87 - 3.04 (м, 1 H), 2.47 (с, 3 H), 2.19 - 2.35 (м, 3 H).

Пример 1

**Стадия 1: Получение интермедиата 1-1**

Соединение **A2** (80 мг, 105.02 мкмоль) и соединение **1-A1** (26.75 мг, 126.03 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (40.72 мг, 315.07 мкмоль, 54.88 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 2:1), получая соединение **1-1**. MS $m/z = 824.3 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 1-2

Соединение **1-1** (70 мг, 84.96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (34.50 мг, 169.92 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 3 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **1-2**. MS $m/z = 856.2 [M+H]^+$.

Стадия 3: Получение интермедиата 1-3

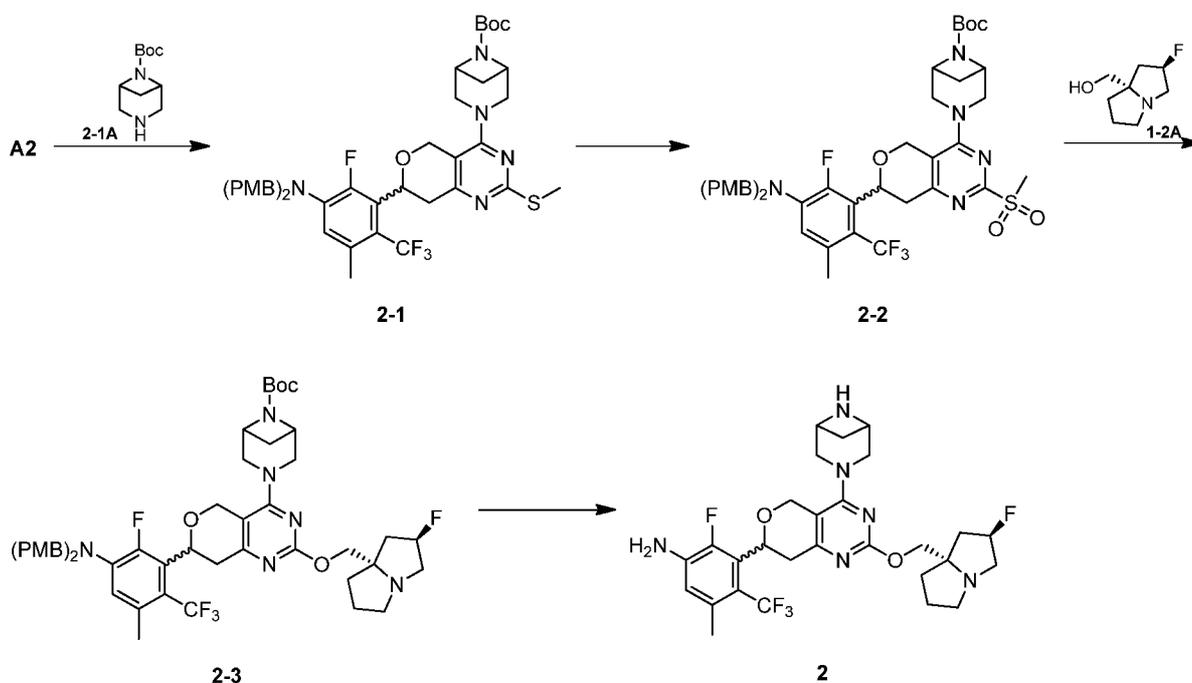
Соединение **1-2A** (12.09 мг, 75.94 мкмоль) растворяли в безводном толуоле (1 мл) при охлаждении на ледяной бане. Добавляли трет-бутоксид натрия (7.30 мг, 75.94 мкмоль), и реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Раствор соединения **1-2** (50 мг, 58.42

мкмоль) в толуоле (1 мл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали еще 2 часа при охлаждении на ледяной бане. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **1-3**. MS m/z = 935.3 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения **1**

Соединение **1-3** (40 мг, 42.78 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 15%-45%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **1**. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6.86 - 6.84 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 5.66 - 5.53 (м, 1H), 5.27 - 5.25 (м, 1H), 5.01 - 4.98 (м, 1H), 4.84 - 4.77 (м, 2H), 4.30 - 4.17 (м, 2H), 4.12 - 3.82 (м, 5H), 3.61 - 3.58 (м, 1H), 3.51 - 3.38 (м, 2H), 3.08 - 3.03 (м, 1H), 2.80 - 2.47 (м, 7H), 2.44 - 1.98 (м, 10H). MS m/z = 595.6 $[M+H]^+$.

Пример 2



Стадия 1: Получение интермедиата **2-1**

Соединение **A2** (80 мг, 105.02 мкмоль) и соединение **2-1A** (27.07 мг, 136.53 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1.2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (33.93

мг, 262.56 мкмоль, 45.73 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **2-1**. MS $m/z = 810.1 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 2-2

Соединение **2-1** (73 мг, 90.13 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (36.60 мг, 180.27 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 20 °C еще 15 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **2-2**. MS $m/z = 842.0 [M+H]^+$.

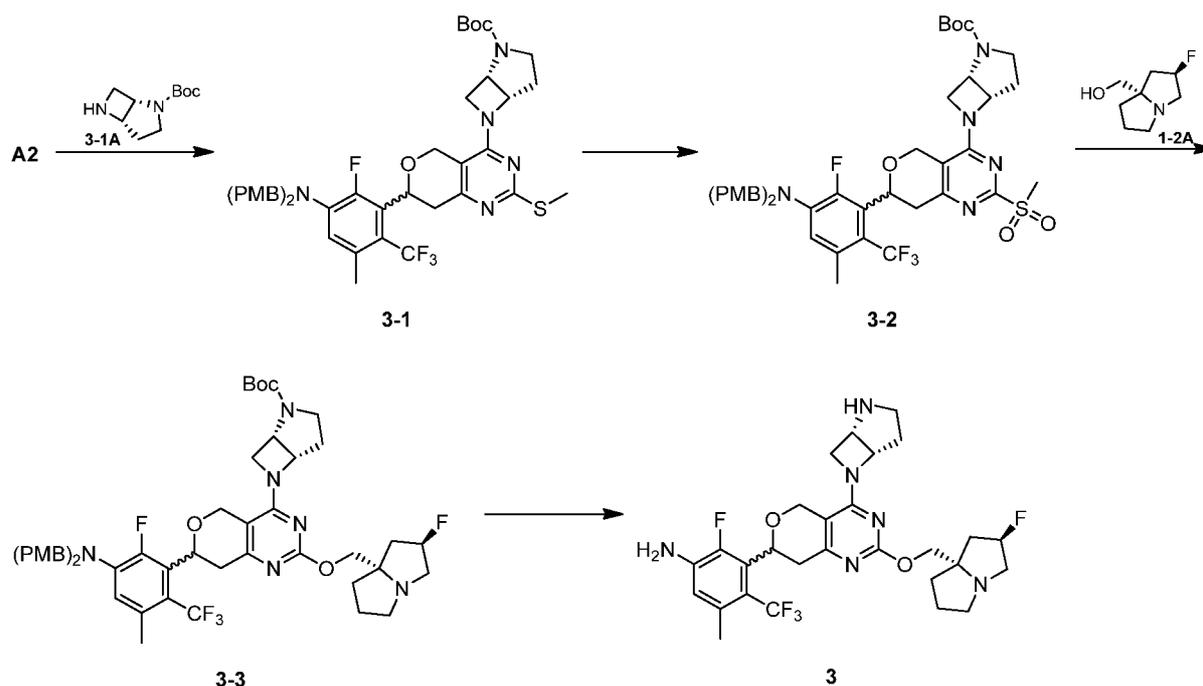
Стадия 3: Получение интермедиата 2-3

Соединение **1-2A** (20.80 мг, 130.66 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при 15°C и добавляли трет-бутоксид натрия (12.56 мг, 130.66 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Соединение **2-2** (55 мг, 65.33 мкмоль) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **2-3**. MS $m/z = 921.4 [M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения 2

Соединение **2-3** (42 мг, 45.60 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (0.5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.25 мл). Реакционный раствор перемешивали при 15°C еще 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 12%-42%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **2**. MS $m/z = 581.6 [M+H]^+$.

Пример 3



Стадия 1: Получение интермедиата 3-1

Соединение **A2** (80 мг, 105.02 мкмоль) и соединение **3-1A** (24.99 мг, 126.03 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1.2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (40.72 мг, 315.07 мкмоль, 54.88 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 2:1), получая соединение **3-1**. MS $m/z = 810.2 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 3-2

Соединение **3-1** (67 мг, 82.73 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (33.59 мг, 165.45 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 5 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **3-2**. MS $m/z = 842.4 [M+H]^+$.

Стадия 3: Получение интермедиата 3-3

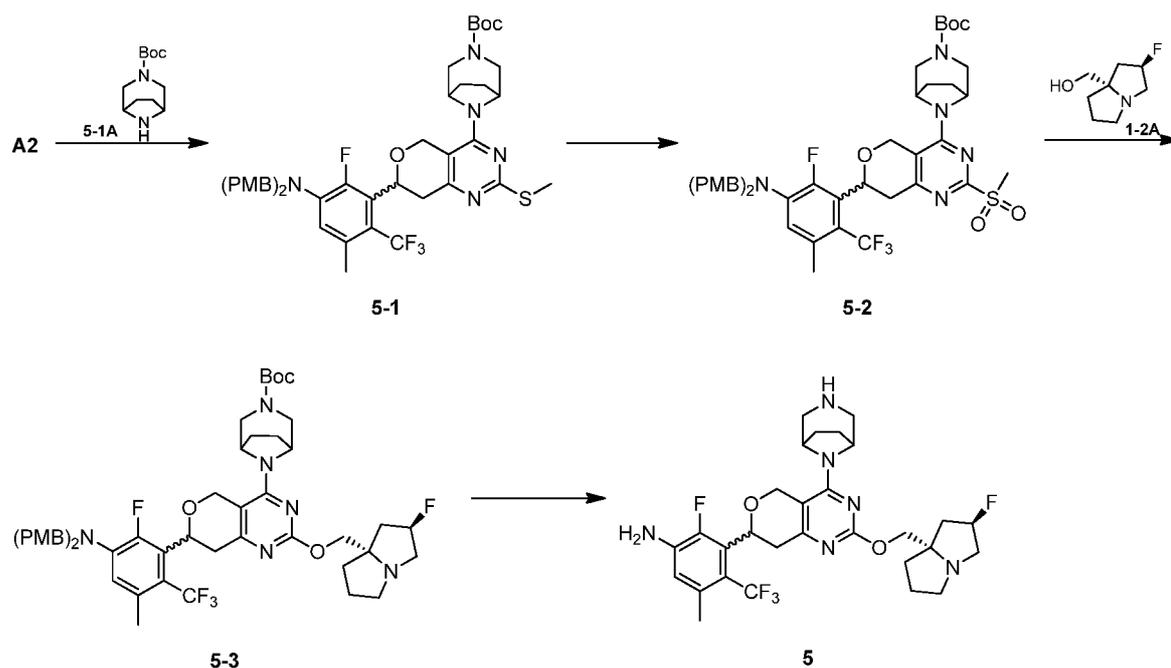
Соединение **1-2A** (15.13 мг, 95.02 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при 15°C и добавляли трет-бутоксид натрия (9.13 мг, 95.02 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Соединение **3-2** (40 мг, 47.51

мкмоль) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **3-3**. MS $m/z = 921.4 [M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения **3**

Соединение **3-3** (20 мг, 21.72 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (0.5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.25 мл). Реакционный раствор перемешивали при 15°C еще 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 12%-42%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **3**. MS $m/z = 581.6 [M+H]^+$.

Пример 5



Стадия 1: Получение интермедиата **5-1**

Соединение **A2** (80 мг, 105.02 мкмоль) и соединение **5-1A** (22.30 мг, 105.02 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (40.72 мг, 315.07 мкмоль, 54.88 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петroleйный эфир: этилацетат = 5:1), получая соединение **5-1**.

MS $m/z = 824.3 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 5-2

Соединение **5-1** (60 мг, 72.82 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (29.57 мг, 145.64 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 20 °С еще 16 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **5-2**. MS $m/z = 856.3 [M+H]^+$.

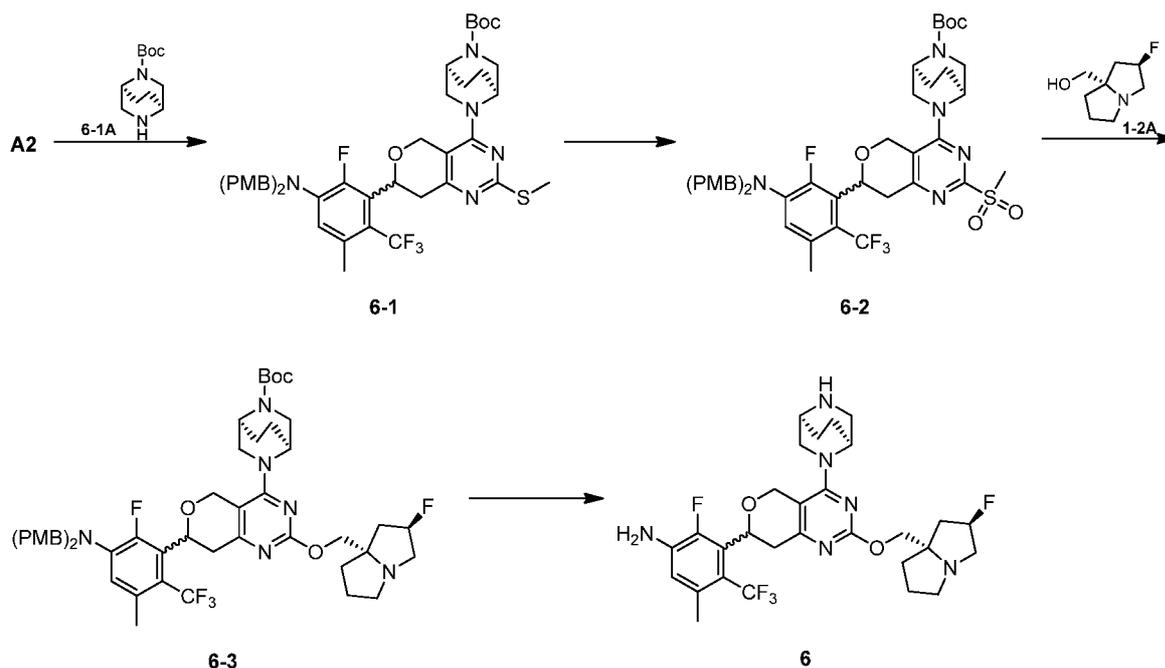
Стадия 3: Получение интермедиата 5-3

Соединение **1-2А** (12.09 мг, 75.94 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (7.30 мг, 75.94 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 20°С еще 30 минут. Соединение **5-2** (50 мг, 58.42 мкмоль) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **5-3**. MS $m/z = 935.3 [M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения 5

Соединение **5-3** (22 мг, 23.53 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1.4 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.7 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°С еще 1 час. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 20%-50%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6.86 - 6.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.69 - 5.51 (м, 1H), 5.27 - 5.25 (м, 1H), 5.09 - 5.04 (м, 2H), 5.00 - 4.94 (м, 4H), 4.81 - 4.78 (м, 1H), 3.97 - 3.88 (м, 3H), 3.72 - 3.68 (м, 1H), 3.53 - 3.38 (м, 5H), 3.05 - 3.01 (м, 1H), 2.66 - 2.63 (м, 2H), 2.52 - 2.45 (м, 1H), 2.42 - 2.15 (м, 10H). MS m/z : 595.1 $[M+H]^+$.

Пример 6



Стадия 1: Получение интермедиата 6-1

Соединение **A2** (80 мг, 105.02 мкмоль) и соединение **6-1A** (22.30 мг, 105.02 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (40.72 мг, 315.07 мкмоль, 54.88 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 5:1), получая соединение **6-1**. MS $m/z = 824.5 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 6-2

Соединение **6-1** (70 мг, 84.96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.5 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (34.50 мг, 169.92 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 15°C еще 6 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **6-2**. MS $m/z = 856.4 [M+H]^+$.

Стадия 3: Получение интермедиата 6-3

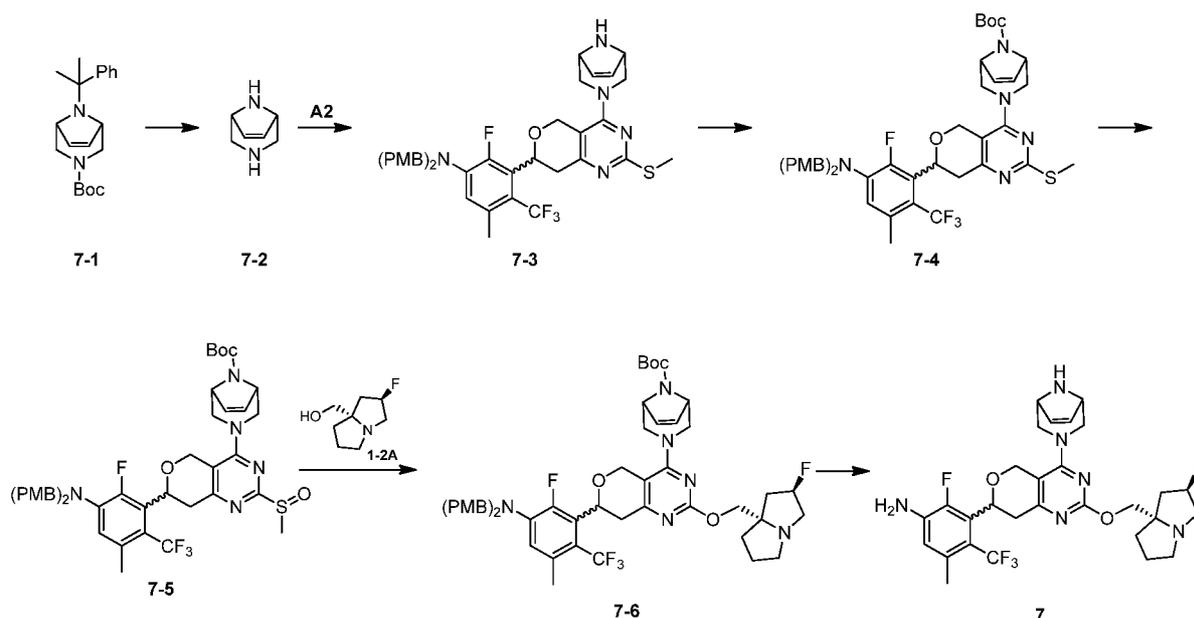
Соединение **1-2A** (12.09 мг, 75.94 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (7.30 мг, 75.94 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 15°C еще 30 минут. Раствор соединения **6-2** (50

мг, 58.42 мкмоль) в безводном тетрагидрофуране (0.2 мл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1.5 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **6-3**. MS $m/z = 935.6 [M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения **6**

Соединение **6-3** (36 мг, 38.50 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1.0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 15°C еще 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) – ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 15%-45%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **6**. MS $m/z = 595.6 [M+H]^+$.

Пример 7



Стадия 1: Получение интермедиата **7-2**

Соединение **7-1** (160 мг, 487.14 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при 20°C и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 18 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт **7-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение интермедиата 7-3

Соединение **A2** (350.00 мг, 459.48 мкмоль) и соединение **7-2** (50.62 мг, 459.48 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (178.15 мг, 1.38 ммоль, 240.10 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали, получая раствор соединения **7-3**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 722.1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение интермедиата 7-4

Раствор интермедиата **7-3**, полученный на стадии 2, растворяли в дихлорметане (10 мл) при 20°C, и добавляли диизопропилэтиламин (177.26 мг, 1.37 ммоль, 238.90 мкл) и ди-трет-бутил дикарбонат (149.67 мг, 685.78 мкмоль, 157.55 мкл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 18 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **7-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7.17 - 7.14 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.86 - 6.84 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.64 - 6.62 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.26 - 6.20 (м, 2H), 5.20 - 5.16 (м, 1H), 4.73 - 4.61 (м, 4H), 4.35 - 4.29 (м, 4H), 3.81 (с, 6H), 3.35 - 2.81 (м, 6H), 2.51 (с, 3H), 2.35 (с, 3H), 1.52 (с, 9H). MS m/z: 822.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение интермедиата 7-5

Соединение **7-4** (50.06 мг, 60.91 мкмоль) растворяли в метаноле (5 мл) при 20°C и добавляли гидропероксомоносulfат калия (37.44 мг, 60.91 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **7-5**. MS m/z: 838.3 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение интермедиата 7-6

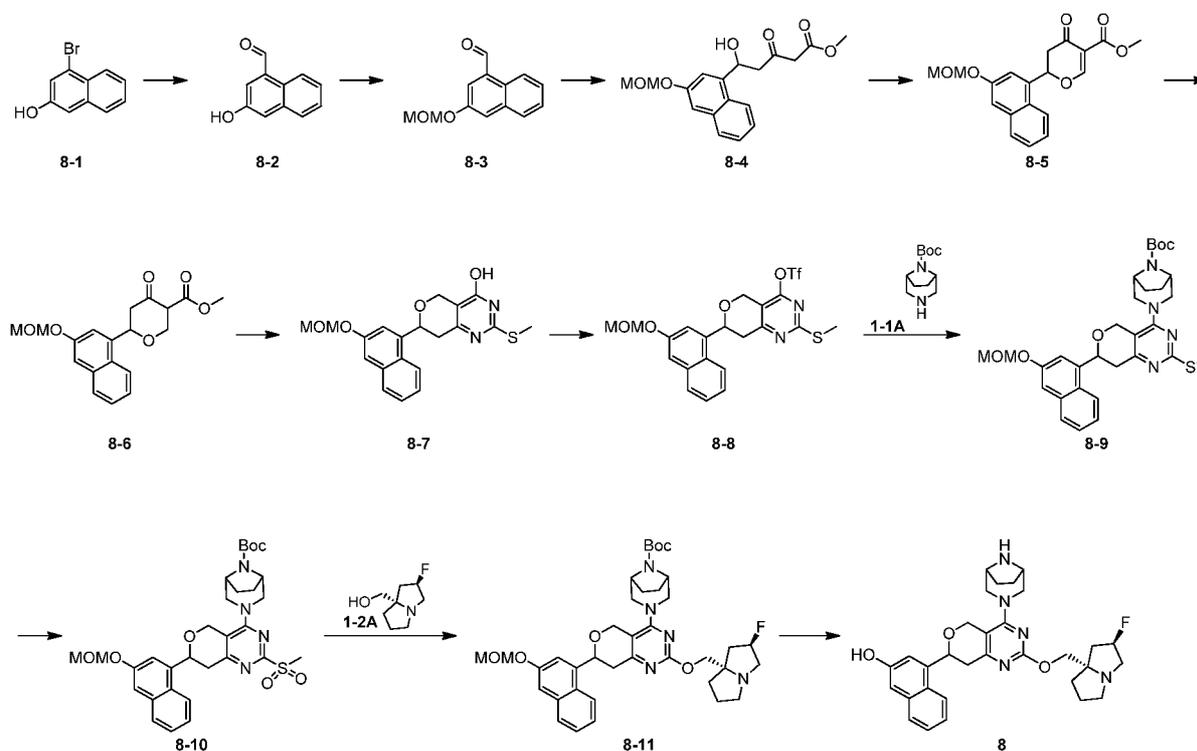
Соединение **1-2A** (7.42 мг, 46.60 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при 20°C и добавляли трет-бутоксид натрия (4.48 мг, 46.60 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 30 минут. Соединение **7-5** (30.04 мг, 35.85 мкмоль) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный

сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **7-6**. MS $m/z = 933.5 [M+H]^+$.

Стадия 6: Получение гидрохлорида соединения 7

Соединение **7-6** (25 мг, 26.79 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1.0 мл) при 20°C и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Ximate C18 150*40мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 минут), получая гидрохлорид соединения **7**. MS $m/z = 593.5 [M+H]^+$.

Пример 8



Стадия 1: Получение интермедиата 8-2

Гидрид натрия (2.33 г, 58.28 ммоль, 60% чистота) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (120 мл) при охлаждении на ледяной бане и добавляли соединение **8-1** (10 г, 44.83 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час, затем охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 30.48 мл), и реакционный раствор перемешивали еще 1 час. Добавляли *N,N*-диметилформамид (16.38 г, 224.15 ммоль, 17.25 мл). Результирующий реакционный раствор перемешивали 0.5 часа.

Реакцию гасили 2М водным раствором соляной кислоты (10 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Органические фазы объединяли. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~30%), получая соединение **8-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10.42 (с, 1H), 9.10 – 9.06 (м, 1H), 7.76 - 7.75 (м, 1H), 7.67 - 7.66 (м, 1H), 7.59 - 7.57 (м, 2H), 7.46 - 7.45 (м, 1H), 5.64 (ушир.с, 1H).

Стадия 2: Получение интермедиата 8-3

Соединение **8-2** (3.0 г, 17.42 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл) при охлаждении на ледяной бане, и добавляли диизопропилэтиламин (6.76 г, 52.27 ммоль, 9.10 мл) и хлорметилметиловый эфир (2.10 г, 26.14 ммоль, 1.99 мл). Результирующий реакционный раствор перемешивали еще 2 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Смесь промывали водой (10 мл*3) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~10%), получая соединение **8-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10.40 (с, 1H), 9.14 - 9.11 (м, 1H), 7.82 - 7.80 (м, 1H), 7.78 - 7.77 (м, 1H), 7.69 - 7.67 (м, 1H), 7.57 - 7.55 (м, 2H), 5.36 (с, 2H), 3.55 (с, 3H).

Стадия 3: Получение интермедиата 8-4

Гидрид натрия (414.37 мг, 10.36 ммоль, 60% чистота) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (8 мл) в атмосфере азота, и смесь охлаждали до 0°C. Метил ацетоацетат (1.20 г, 10.36 ммоль, 1.11 мл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 4.14 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании еще 30 минут. Реакционный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор соединения **8-3** (1.12 г, 5.18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Реакционный раствор гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл *3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на

силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~75%), получая соединение **8-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.90 - 7.88 (м, 1H), 7.79 - 7.77 (м, 1H), 7.49 - 7.35 (м, 4H), 5.98 - 5.95 (м, 1H), 5.32 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.56 (с, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.15 - 3.01 (м, 3H). MS m/z: 350.2 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

Стадия 4: Получение интермедиата 8-5

Соединение **8-4** (2.43 г, 7.31 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) при 18 °С и добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (871.27 мг, 7.31 ммоль, 971.31 мкл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 2 часа, и затем реакционный раствор охлаждали до 0°С. Эфират трехфтористого бора (1.04 г, 7.31 ммоль, 902.37 мкл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. В полученный сырой продукт добавляли этилацетат (100 мл). Смесь промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **8-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.54 (с, 1H), 7.79 - 7.77 (м, 2H), 7.49 - 7.35 (м, 4H), 6.30 - 6.26 (м, 1H), 5.32 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.56 (с, 3H), 3.15 - 3.01 (м, 2H). MS m/z: 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Получение интермедиата 8-6

Соединение **8-5** (1.42 г, 4.15 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере азота, и реакционный раствор охлаждали до -78°С. Три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 4.15 мл) добавляли по каплям, и реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Реакционный раствор гасили водой (1 мл). Смесь разводили этилацетатом (80 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **8-6**. MS m/z: 367.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 6: Получение интермедиата 8-7

Соединение **8-6** (1.14 г, 3.31 ммоль) и 2-метилтиомочевину (1.87 г, 9.93 ммоль) добавляли в этанол (20 мл) в атмосфере азота и добавляли карбонат натрия (1.05 г, 9.93

ммоль). Реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали еще 15 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Воду (15 мл) и этилацетат (100 мл) добавляли в полученный остаток. Смесь доводили до pH 5-6 6M водным раствором соляной кислоты. Слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырое соединение **8-7**, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 385.1 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение интермедиата 8-8

Соединение **8-7** (1.34 г, 3.49 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 16°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.35 г, 10.47 ммоль, 1.82 мкл) и N-фенилбис(трифторметансульфонамид) (1.87 г, 5.24 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 3 часа. Реакционный раствор разводили этилацетатом (100 мл). Смесь промывали водой (20 мл *2) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~10%), получая соединение **8-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.92 - 7.90 (м, 1H), 7.82 - 7.80 (м, 1H), 7.49 - 7.46 (м, 1H), 7.43 - 7.35 (м, 3H), 5.50 - 5.47 (м, 1H), 5.32 (с, 2H), 5.06 - 5.02 (м, 1H), 4.94 - 4.90 (м, 1H), 3.54 (с, 3H), 3.40 - 3.22 (м, 2H), 2.55 (с, 3H). MS m/z: 517.0 [M+H]⁺.

Стадия 8: Получение интермедиата 8-9

Соединение **8-8** (300 мг, 580.82 мкмоль) и соединение **1-1A** (160.29 мг, 755.07 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (225.20 мг, 1.74 ммоль, 303.51 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **8-9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.98 - 7.96 (м, 1H), 7.80 - 7.78 (м, 1H), 7.49 - 7.36 (м, 4H), 5.50 - 5.47 (м, 1H), 5.31 (с, 2H), 4.92 - 4.89 (м, 1H), 4.78 - 4.75 (м, 1H), 4.36 - 4.30 (м, 2H), 3.97 - 3.78 (м, 1H), 3.58 - 3.30 (м, 6H), 3.19 - 3.12 (м, 2H), 2.53 (с, 3H), 1.78 - 1.46 (м, 13H). MS m/z: 579.8 [M+H]⁺.

Стадия 9: Получение интермедиата 8-10

Соединение **8-9** (270 мг, 466.55 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2.5 мл) при 15°C и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (189.44 мг, 933.09 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 18 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~60%), получая соединение **8-10**. MS m/z = 611.2 [M+H]⁺.

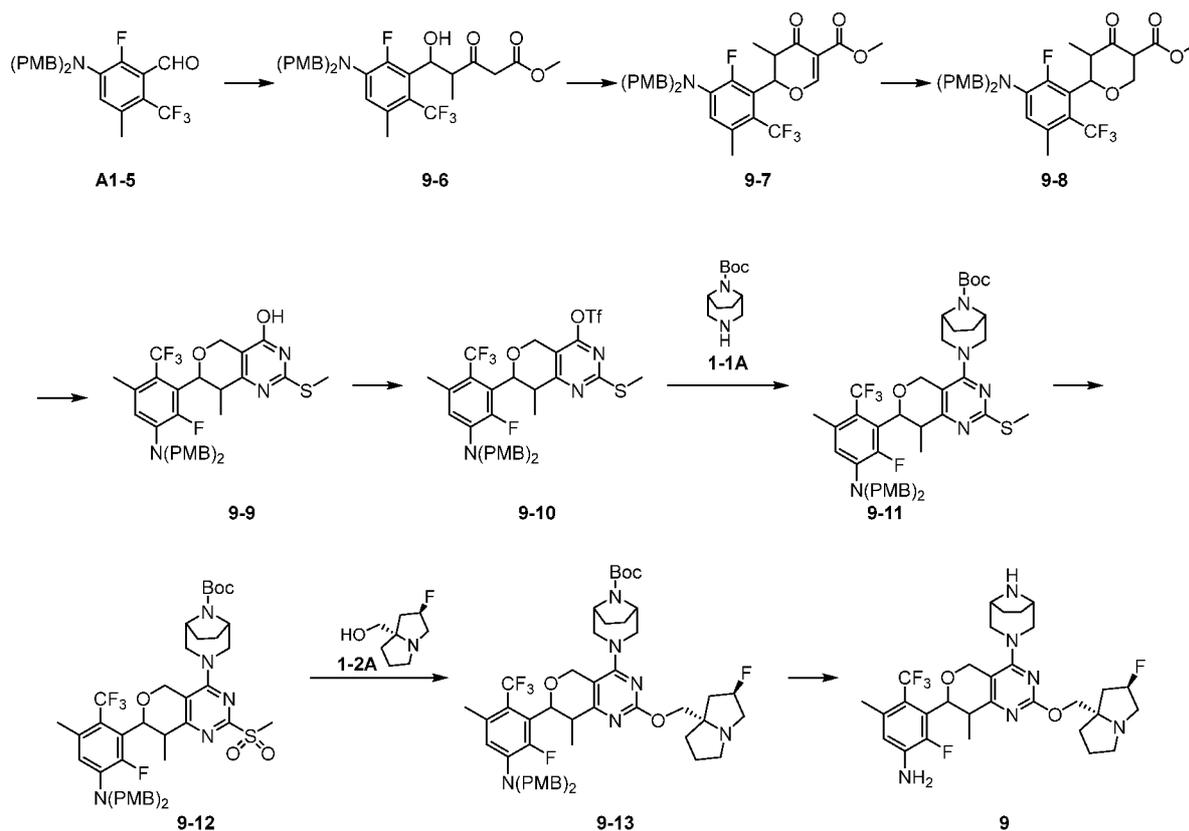
Стадия 10: Получение интермедиата 8-11

Соединение **1-2A** (125.13 мг, 785.96 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) при 15°C и добавляли трет-бутоксид натрия (75.53 мг, 785.96 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Соединение **8-10** (240 мг, 392.98 мкмоль) добавляли. Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 0.5 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан = 0~4%), получая соединение **8-11**. MS m/z = 690.3 [M+H]⁺.

Стадия 11: Получение гидрохлорида соединения 8

Соединение **8-11** (53 мг, 76.83 мкмоль) растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (2 мл, 4 М) при 18°C. Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 30 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм*4мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 9%-39%, 9 минут), получая гидрохлорид соединения **8**. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ: 7.95 - 7.93 (м, 1H), 7.76 - 7.74 (м, 1H), 7.48 - 7.36 (м, 2H), 7.22 - 7.20 (м, 2H), 5.95 - 5.47 (м, 2H), 4.96 - 4.93 (м, 1H), 4.66 - 4.53 (м, 4H), 4.20 - 4.17 (м, 2H), 3.87 - 3.68 (м, 6H), 3.48 - 3.38 (м, 2H), 3.17 - 3.15 (м, 2H), 2.60 - 2.37 (м, 2H), 2.28 - 2.23 (м, 3H), 2.08 - 2.03 (м, 4H), 1.88 - 1.85 (м, 1H). MS m/z = 546.3 [M+H]⁺.

Пример 9



Стадия 1: Получение интермедиата 9-6

Гидрид натрия (346.70 мг, 8.67 ммоль, 60% чистота) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота, и смесь охлаждали до 0°C. Метил пропионоиллацетат (1.13 г, 8.67 ммоль, 1.07 мл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 3.47 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании еще 30 минут. Реакционный раствор охлаждали до -78°C, и добавляли по каплям раствор соединения **A1-5** (2.0 г, 4.33 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1.5 часа. Реакционный раствор гасили 0.5М водным раствором соляной кислоты (20 мл). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/ петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **9-6**. MS *m/z*: 614.5 [M+Na]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 9-7

Соединение **9-6** (2.0 г, 3.38 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) при 20°C и добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (1.21 г, 10.14 ммоль, 1.35 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 18 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **9-7**. MS m/z: 602.2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение интермедиата 9-8

Соединение **9-7** (750 мг, 1.25 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 1.25 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Реакционный раствор гасили 0.5M водным раствором соляной кислоты (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~20%), получая соединение **9-8**. MS m/z: 604.2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение интермедиата 9-9

Соединение **9-8** (750 мг, 1.24 ммоль) и 2-метилтиомочевину (701.63 мг, 3.73 ммоль) добавляли в этанол (10 мл) в атмосфере азота и добавляли карбонат натрия (263.39 мг, 2.49 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали еще 15 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) в полученный остаток. Смесь доводили до pH 5-6 2M водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырое соединение **9-9**, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 666.4 [M+Na]⁺.

Стадия 5: Получение интермедиата 9-10

Соединение **9-9** (855 мг, 1.33 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 20°C, и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (515.68 мг, 3.99 ммоль, 694.99 мкл) и

N-фенилбис(трифторметансульфонамид) (570.17 мг, 1.60 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 3 часа. Реакционный раствор разводили этилацетатом (50 мл). Смесь промывали водой (15 мл *4), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **9-10**. MS m/z: 776.1 [M+H]⁺.

Стадия 6: Получение интермедиата 9-11

Соединение **9-10** (240 мг, 309.38 мкмоль) и соединение **1-1A** (78.81 мг, 371.25 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (119.95 мг, 928.13 мкмоль, 161.66 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~45%), получая соединение **9-11**. MS m/z: 838.5 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение интермедиата 9-12

Соединение **9-11** (260 мг, 310.28 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при 20°C и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (3 125.98 мг, 620.55 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 15 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **9-12**. MS m/z = 870.3 [M+H]⁺.

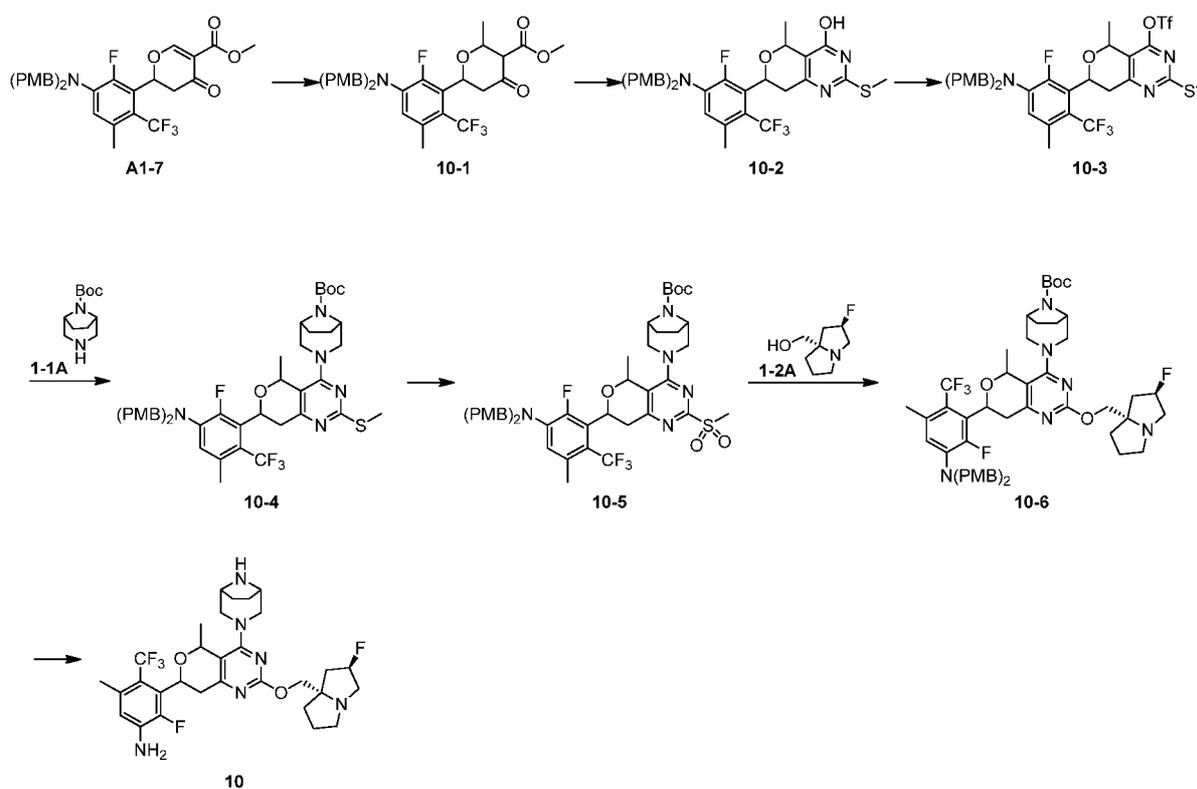
Стадия 8: Получение интермедиата 9-13

Соединение **1-2A** (101.56 мг, 637.96 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) при 20°C и добавляли трет-бутоксид натрия (40.87 мг, 425.31 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час и добавляли соединение **9-12** (185 мг, 212.65 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~65%), получая соединение **9-13**. MS m/z = 949.3 [M+H]⁺.

Стадия 9: Получение соединения 9

Соединение **9-13** (151 мг, 159.11 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1.2 мл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex C18 80*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.5% водный аммиак) - ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 47%-77%, 8 минут), получая соединение **9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6.74 - 6.72 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.38 - 5.24 (м, 1H), 4.64 - 4.60 (м, 2H), 4.20 - 4.10 (м, 2H), 3.59 - 3.37 (м, 6H), 3.26 - 3.03 (м, 5H), 2.40 - 2.37 (м, 3H), 2.28 - 1.68 (м, 11H), 1.21 - 1.17 (м, 3H). MS *m/z* = 609.3 [M+H]⁺.

Пример 10



Стадия 1: Получение интермедиата 10-1

Соединение **A1-7** (518 мг, 881.62 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям диметил медь-литий (0.5 М, 5.29 мл). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в воду (10 мл) и этилацетат (50 мл). Смесь фильтровали. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Органические фазы объединяли. Органический

растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~20%), получая соединение **10-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.17 - 7.14 (м, 4H), 6.87 - 6.83 (м, 4H), 6.63 - 6.61 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 5.42 - 5.39 (м, 1H), 4.86 - 4.84 (м, 1H), 4.38 - 4.24 (м, 5H), 3.80 - 3.73 (м, 9H), 3.13 - 3.05 (м, 1H), 2.41 - 2.38 (м, 4H), 1.48 - 1.37 (м, 3H). MS m/z : 604.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 10-2

Соединение **10-1** (488 мг, 808.48 мкмоль) и 2-метилтиомочевину (456.53 мг, 2.43 ммоль) добавляли в этанол (5 мл) в атмосфере азота, и добавляли карбонат натрия (171.38 мг, 1.62 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали еще 32 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) в полученный остаток. Смесь доводили до pH 5-6 2M водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (100 мл*3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырое соединение **10-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z : 644.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Получение интермедиата 10-3

Соединение **10-2** (502 мг, 779.88 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) при 20°C, и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (302.38 мг, 2.34 ммоль, 407.52 мкл) и N-фенилбис(трифторметансульфонамид) (417.92 мг, 1.17 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 2 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~20%), получая соединение **10-3**. MS m/z : 776.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Получение интермедиата 10-4

Соединение **10-3** (185 мг, 238.48 мкмоль) и соединение **1-1A** (65.81 мг, 310.02 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1.5 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (92.46 мг, 715.43 мкмоль, 124.62 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~30%), получая

соединение **10-4**. MS m/z: 838.8 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение интермедиата 10-5

Соединение **10-4** (105.00 мг, 125.30 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при 20°C и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (50.88 мг, 250.61 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1.5 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **10-5**. MS m/z = 870.3 [M+H]⁺.

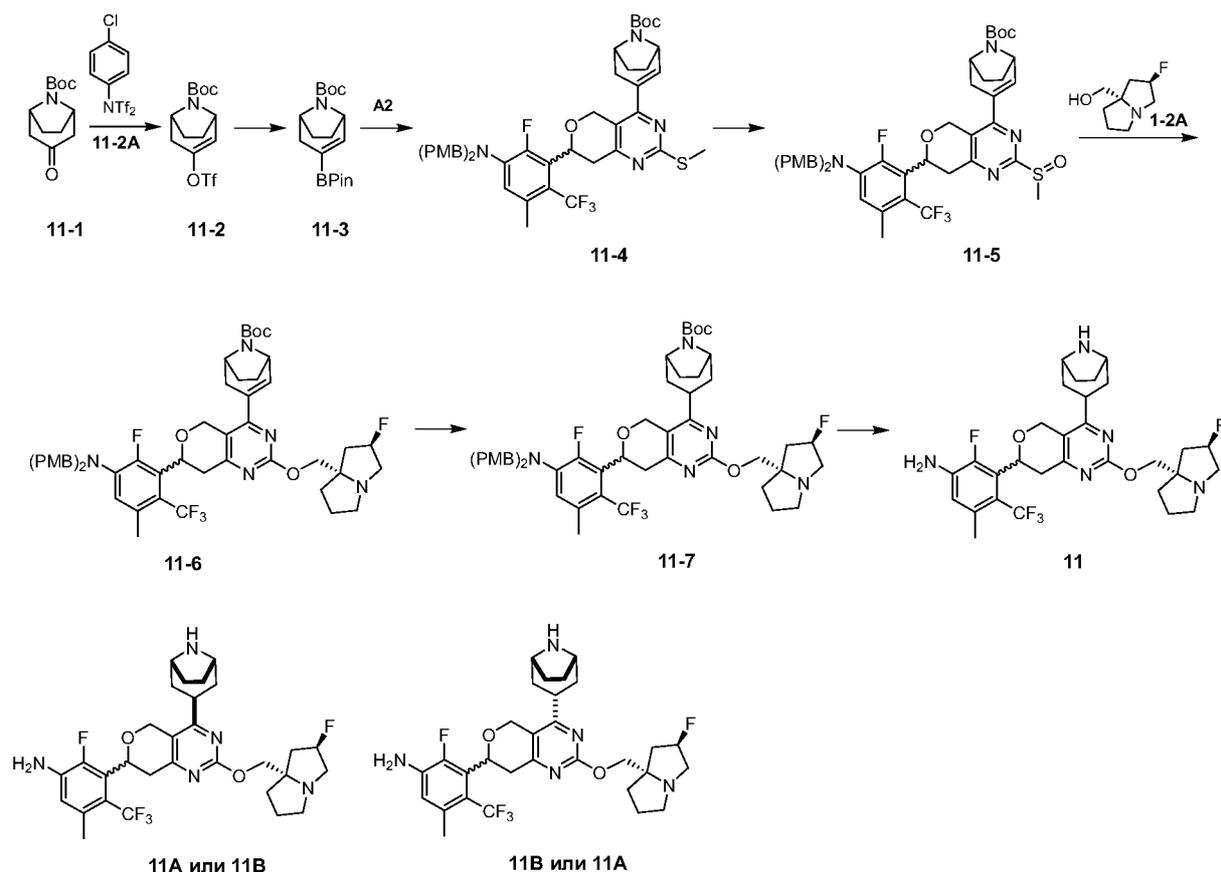
Стадия 6: Получение интермедиата 10-6

Соединение **1-2A** (47.21 мг, 296.56 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при 20°C и добавляли трет-бутоксид натрия (19.00 мг, 197.71 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час и добавляли соединение **10-5** (86.00 мг, 98.85). Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 1 час. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. В полученный сырой продукт добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (1 мл) и этилацетат (5 мл). Слои разделяли. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан = 0~4%), получая соединение **10-6**. MS m/z = 949.5 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение формиата соединения 10

Соединение **10-6** (75.00 мг, 79.03 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1.5 мл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивали при этой же температуре еще 30 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 5%-35%, 10 минут), получая формиат соединения **10**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8.51 (с, 1H), 6.72 - 6.70 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.51 - 5.31 (м, 3H), 4.36 - 4.19 (м, 4H), 4.10 - 4.07 (м, 2H), 3.71 - 3.40 (м, 4H), 3.21 - 3.18 (м, 2H), 2.82 - 2.70 (м, 1H), 2.51 - 1.98 (м, 15H), 1.51 - 1.47 (м, 3H). MS m/z = 609.6 [M+H]⁺.

Пример 11



Стадия 1: Получение интермедиата 11-2

11-1 (10 г, 44.39 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (100 мл). LDA (2 М, 24.41 мл, 1.1 экв.) добавляли по каплям при -78°C . После окончания добавления реакционную смесь перемешивали еще 0.5 часа, и затем добавляли по каплям раствор 11-2A (18.30 г, 46.61 ммоль, 1.05 экв.) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали 0.5 часа, и затем перемешивали при комнатной температуре 0.5 часа. Реакцию гасили, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл*2). После экстракции органические фазы объединяли, промывали 1 литром насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 10% этилацетат/петролейный эфир), получая 11-2.

Стадия 2: Получение интермедиата 11-3

11-2 (15.2 г, 42.54 ммоль, 1 экв.), B_2Pin_2 (12.96 г, 51.04 ммоль, 1.2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.47 г, 4.25 ммоль, 0.1 экв.) и KOAc (12.52 г, 127.61 ммоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (130 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной

температуры, фильтровали через слой целита и разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 10% этилацетат/петролейный эфир), получая **11-3**.

Стадия 3: Получение интермедиата 11-4

В раствор смеси **A2** (3.3 г, 4.33 ммоль) и **11-3** (2.18 г, 6.50 ммоль) в 1,4-диоксане (30мл) и воде (1 мл) добавляли карбонат натрия (1.38 г, 13.00 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия хлорид (530.68 мг, 649.84 мкмоль). Атмосферу в колбе заменяли на азот три раза. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 10-20% этилацетат/петролейный эфир), получая **11-4**. MS m/z: 821.4 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение интермедиата 11-5

В раствор **11-4** (530 мг, 645.61 мкмоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (131.07 мг, 645.61 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор промывали последовательно 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 20-60% этилацетат/петролейный эфир), получая **11-5**. MS m/z: 859.3 [M+Na]⁺.

Стадия 5: Получение интермедиата 11-6

В раствор **1-2A** (164.35 мг, 1.03 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (99.21 мг, 1.03 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 0.5 часа и затем добавляли **11-5** (720.00 мг, 860.29 мкмоль). Смесь перемешивали еще 0.5 часа. Реакционный раствор разводили 80 мл этилацетата. Смесь промывали 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 0-5% метанол/дихлорметан), получая **11-6**. MS m/z: 932.4 [M+H]⁺.

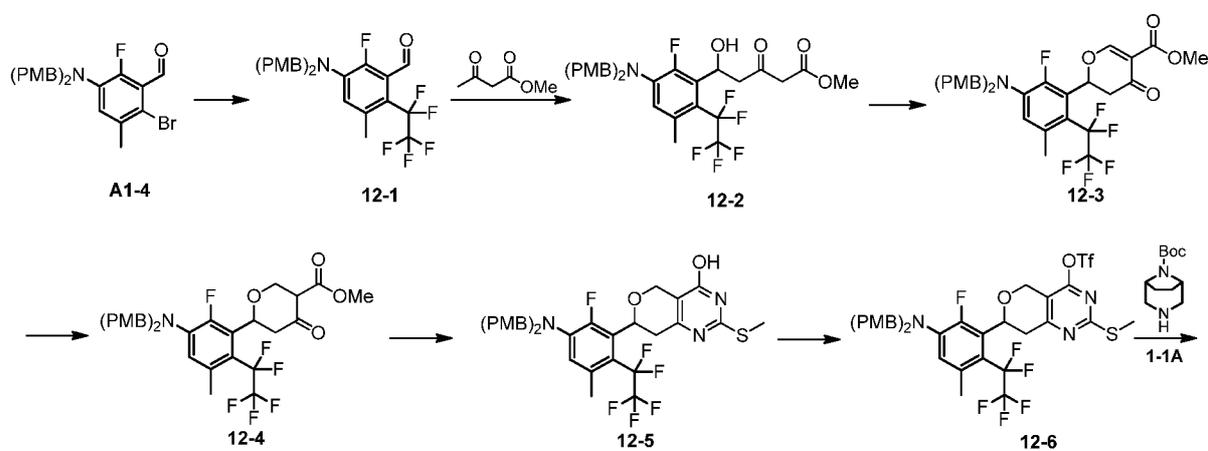
Стадия 6: Получение интермедиата 11-7

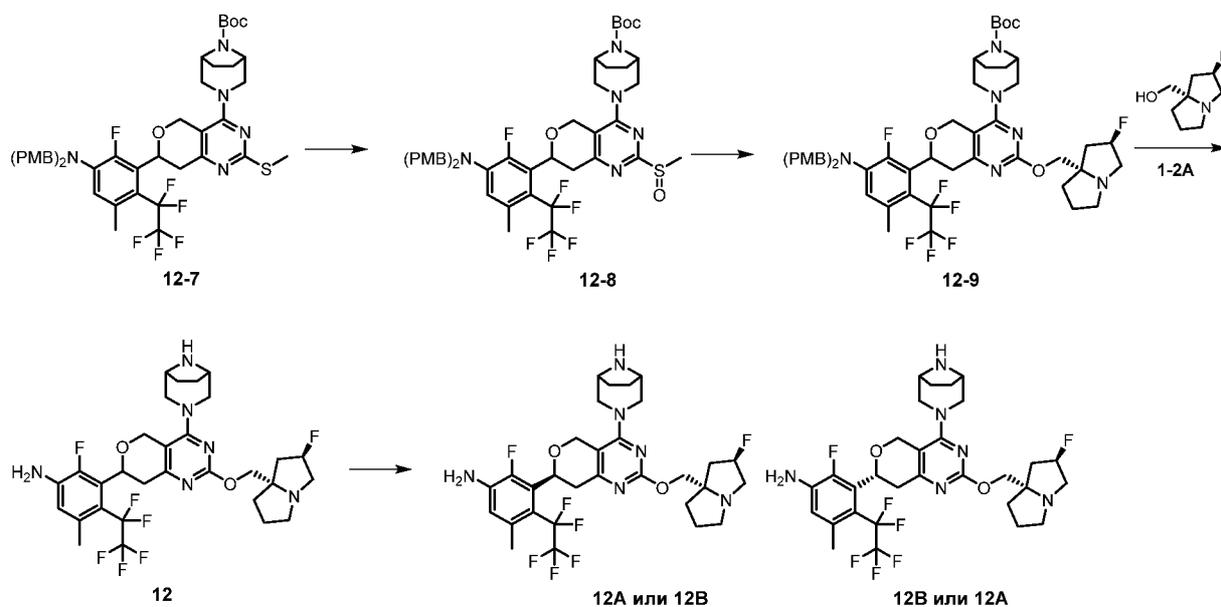
Гидроксид палладия (467.12 мг, 3.33 ммоль) добавляли в раствор соединения **11-6** (620 мг, 665.22 мкмоль) в этаноле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 часов под давлением водорода 50 фунт/кв.дюйм и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха, получая **11-7**. MS m/z: 934.4 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение гидрохлорида соединения **11A** и гидрохлорида соединения **11B**

В раствор **11-7** (500 мг, 535.31 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Остаток разделяли методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*40мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 10%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **11A** и гидрохлорид соединения **11B**, MS m/z = 594.1 [M+H]⁺. **11A** гидрохлорид: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7.02 (д, J=8.0 Гц, 1H), 5.71 - 5.52 (м, 1H), 5.26 - 5.16 (м, 2H), 4.98 - 4.92 (м, 1H), 4.78 - 4.67 (м, 2H), 4.18 (ушир.с, 2H), 4.05 - 3.87 (м, 3H), 3.58 - 3.44 (м, 2H), 3.30 - 3.23 (м, 1H), 3.02 - 2.93 (м, 1H), 2.83 - 2.58 (м, 2H), 2.54 - 2.38 (м, 8H), 2.36 - 2.17 (м, 5H), 2.04 - 1.86 (м, 2H). **11B** гидрохлорид: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6.95 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.73 - 5.50 (м, 1H), 5.31 - 5.17 (м, 2H), 5.05 - 4.95 (м, 1H), 4.80 - 4.60 (м, 2H), 4.23 - 3.85 (м, 5H), 3.59 - 3.35 (м, 3H), 3.05 - 2.69 (м, 2H), 2.66 - 2.35 (м, 10H), 2.33 - 1.91 (м, 6H).

Пример 12





Стадия 1: Получение интермедиата 12-1

В сосуд объемом 100 мл добавляли неочищенный **A1-4** (5 г, 10.59 ммоль) и порошок меди (3.36 г, 52.93 ммоль) в атмосфере азота, и затем добавляли ДМСО (40 мл) и пentaфториодэтан (5.21 г, 21.17 ммоль). Герметично закрывали и нагревали реакционную смесь до 120°C, перемешивали 12 часов. В реакционный раствор добавляли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и 200 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь перемешивали 10 минут и фильтровали. Смесь оставляли отстаиваться и разделяли слои, удаляя водную фазу. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 5% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-1**. MS $m/z = 512.1 [M+H]^+$.

Стадия 2: Получение интермедиата 12-2

Гидрид натрия (1.56 г, 39.10 ммоль, 60% чистота) добавляли в тетрагидрофуран (50 мл) при 0°C (на бане с ледяной водой) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 15 минут, этил ацетоацетат (4.54 г, 39.10 ммоль) добавляли по каплям. После перемешивания реакционной смеси в течение еще 15 минут, *n*-бутиллитий (2.5 М, 15.64 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали 30 минут и добавляли по каплям раствор неочищенного **12-1** (4 г, 7.82 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, медленно добавляя 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония в реакционный раствор. В полученную смесь добавляли 100 мл метил-трет-бутилового эфира и полученную смесь

перемешивали 5 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 10-20% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-2**. MS $m/z = 628.2 [M+H]^+$.

Стадия 3: Получение интермедиата 12-3

В раствор неочищенного **12-2** (1.6 г, 2.55 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям ДМФА-DMA (486.09 мг, 4.08 ммоль) при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. Смесь перемешивали 1 час, и затем the reaction bottle охлаждали до 0°C на бане с ледяной водой. Эфират трехфтористого бора (542.77 мг, 3.82 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали 1 час. В реакционный раствор добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 30 мл дихлорметана. Смесь перемешивали 5 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 10-30% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-3**. MS $m/z = 638.1 [M+H]^+$.

Стадия 4: Получение интермедиата 12-4

В раствор неочищенного **12-3** в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли по каплям три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 1.73 мл) при -60°C (баня сухой лед - этилацетат) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали 60 минут. В реакционный раствор добавляли 2 мл 0.5M водного раствора HCl, 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и 50 мл этилацетата. Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 30 % этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-4**. MS $m/z = 640.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Получение интермедиата 12-5

В раствор неочищенного **12-4** (1 г, 1.56 ммоль) и S-метилизотиомочевинны сульфата (1.31 г, 4.69 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли карбонат натрия (331.43 мг, 3.13 ммоль). Полученную смесь нагревали до 45°C и перемешивали 12 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении для удаления большей части этанола. В полученный остаток добавляли 10 мл 0.5M разбавленного раствора соляной кислоты и 30 мл 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

на системе хроматографической очистки (элюент: 10-30% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-5**. MS $m/z = 680.1 [M+H]^+$.

Стадия 6: Получение интермедиата 12-6

В раствор неочищенного **12-5** (0.6 г, 882.78 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли DIPEA (228.19 мг, 1.77 ммоль) при 0°C (на бане с ледяной водой) в атмосфере азота и затем добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (373.60 мг, 1.32 ммоль, 218.48 мкл). Смесь перемешивали 1 час. Реакционный раствор разводили добавлением 20 мл дихлорметана и затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая соединение **12-6**. MS $m/z = 812.0 [M+H]^+$.

Стадия 7: Получение интермедиата 12-7

В раствор неочищенного **12-6** (0.75 г, 923.95 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (358.24 мг, 2.77 ммоль) и **1-1A** (235.37 мг, 1.11 ммоль) при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали 30 минут. В реакционный раствор добавляли 20 мл воды и 30 мл этилацетата. Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 10-20% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-7**. MS $m/z = 874.2 [M+H]^+$.

Стадия 8: Получение интермедиата 12-8

В раствор неочищенного **12-7** (0.32 г, 366.16 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (81.77 мг, 402.77 мкмоль, 85% чистота) при 0°C (на бане с ледяной водой) в атмосфере азота. Смесь перемешивали 2 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 20 мл дихлорметана и затем добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 10 мл насыщенного раствора Na₂SO₃. Смесь перемешивали 10 минут (контроль иод-крахмальной индикаторной бумагой). Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 10-30% этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **12-8**. MS $m/z = 890.2 [M+H]^+$.

Стадия 9: Получение интермедиата 12-9

В раствор неочищенного **1-2A** (85.87 мг, 539.36 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (69.11 мг, 719.15 мкмоль) при 0°C (на бане с ледяной

водой) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут, добавляли неочищенный **12-8** (0.32 г, 359.57 мкмоль). Полученную смесь перемешивали 1 час. В реакционный раствор добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 20 мл этилацетата. Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (элюент: 10% метанол/дихлорметан), получая соединение **12-9**. MS $m/z = 985.3 [M+H]^+$.

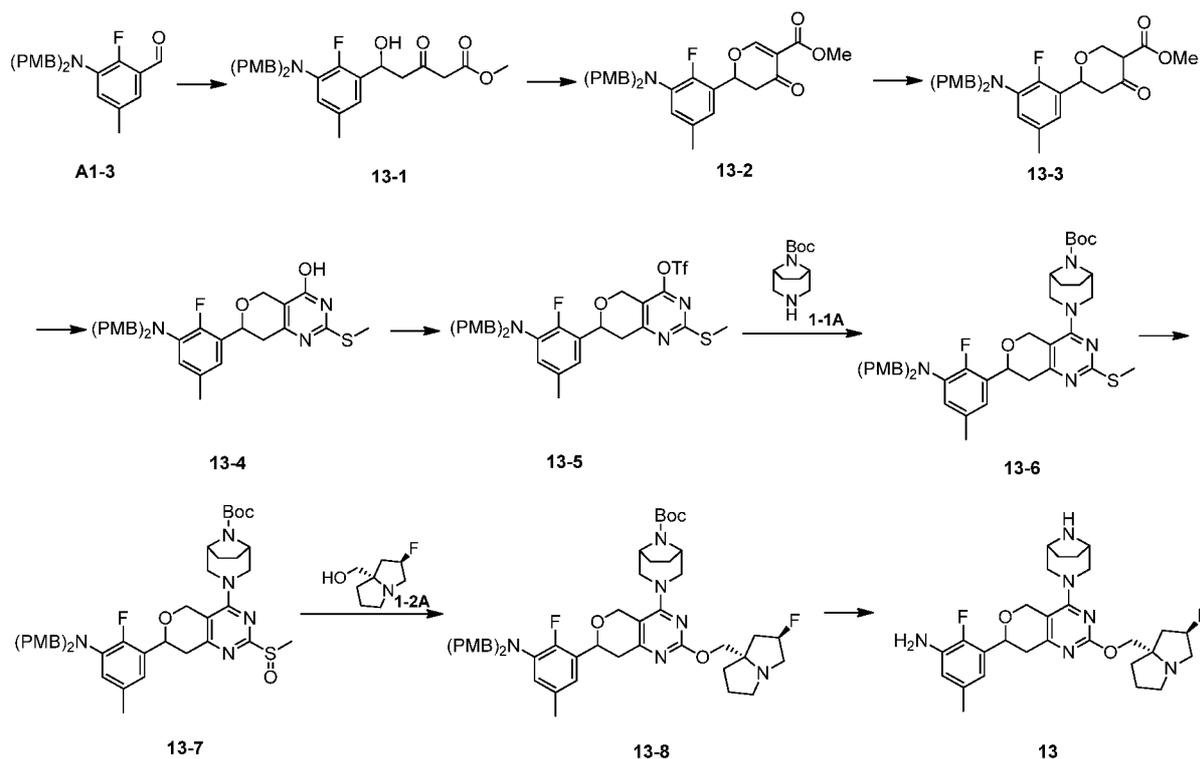
Стадия 10: Получение формиата соединения **12**, соединения **12A** и соединения **12B**

В раствор неочищенного **12-9** (0.1 г, 101.52 мкмоль) в дихлорметане (1.5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.5 мл) при комнатной температуре (25 °C). Смесь перемешивали 4 часа. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-35%, 8мин), получая **12** формиат. Затем **12** формиат разделяли методом хиральной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; (метанол) %: 40%-40%, 10 мин), получая соединение **12A** (Rt = 3.473 мин) и соединение **12B** (Rt = 4.102 мин).

Соединение **12A**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 6.74$ (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.40 - 5.20 (м, 1H), 5.16 - 5.06 (м, 1H), 4.76 - 4.54 (м, 3H), 4.20 - 4.05 (м, 3H), 3.65 (ушир.с, 2H), 3.59 - 3.51 (м, 1H), 3.49 - 3.39 (м, 1H), 3.27 - 3.16 (м, 3H), 3.12 - 2.97 (м, 2H), 2.84 (ушир.дд, $J = 3.2, 17.7$ Гц, 1H), 2.36 (ушир.дд, $J = 2.7, 6.9$ Гц, 5H), 2.16 - 1.68 (м, 8H). MS $m/z = 645.3 [M+H]^+$.

Соединение **12B**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 6.74$ (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.40 - 5.18 (м, 1H), 5.10 (ушир.дд, $J = 3.9, 10.8$ Гц, 1H), 4.74 - 4.49 (м, 3H), 4.21 - 4.08 (м, 2H), 4.04 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 3.56 - 3.37 (м, 4H), 3.29 - 3.13 (м, 4H), 3.07 - 2.93 (м, 2H), 2.83 (ушир.дд, $J = 3.1, 16.9$ Гц, 1H), 2.40 - 2.15 (м, 5H), 2.14 - 1.63 (м, 9H). MS $m/z = 645.3 [M+H]^+$.

Пример 13



Стадия 1: Получение интермедиата 13-1

Гидрид натрия (10.17 г, 254.16 ммоль, 60% чистота) медленно добавляли в тетрагидрофуран (500 мл) порциями при -5°C . Атмосферу в колбе заменяли на азот три раза и затем медленно добавляли метил ацетоацетат (29.51 г, 254.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 10 мин и затем добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 101.66 мл). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали еще 10 мин и охлаждали до -10°C . Раствор **A1-3** (50 г, 127.08 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли по каплям. После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции еще 10 минут. Реакцию гасили, добавляя 400 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл*2). После экстракции органические фазы объединяли, промывали 1 л насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на ротаторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 15-40 % этилацетат/петролейный эфир), получая **13-1**.

Стадия 2: Получение интермедиата 13-2

В раствор **13-1** (58.5 г, 114.80 ммоль) в дихлорметане (350 мл) добавляли

диметилформаид диметилацеталь (21.89 г, 183.69 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 час. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли по каплям эфира трифтористого бора (24.44 г, 172.21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 15 минут. В реакционную смесь добавляли 350 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (300 мл*2). После экстракции органические фазы объединяли, промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на ротаторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 15-40% этилацетат/петролейный эфир), получая **13-2**. MS m/z: 520.3 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение интермедиата 13-3

В раствор **13-2** (42.5 г, 81.80 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли по каплям три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 89.98 мл) при -60°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 10 минут. Реакционный раствор выливали в 1 л 1n раствора соляной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (1 л*2). После экстракции органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1.5 л), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на ротаторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 0-10% этилацетат/петролейный эфир), получая **13-3**. MS m/z: 522.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение интермедиата 13-4

В раствор **13-3** (28.5 г, 54.64 ммоль) и метилизотиомочевин сульфата (45.63 г, 163.93 ммоль) в этаноле (400 мл) добавляли карбонат натрия (11.58 г, 109.28 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 18 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении для удаления большей части этанола. В систему добавляли 400 мл воды и 400 мл этилацетата. Смесь доводили до pH 4 добавлением 1n. раствора соляной кислоты. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (400 мл). После экстракции органические фазы объединяли, и промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. В органической фазе наблюдалось большое количество нерастворенных твердых частиц. Твердые частицы отфильтровывали, и фильтрат упаривали досуха, получая **13-4**. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-*d*₆) δ = 7.20 (д, J = 8.4 Гц, 4Н), 6.88 - 6.80 (м, 5Н), 6.73 (ушир.д, J = 6.4 Гц, 1Н), 4.90 (дд, J = 4.0, 10.0 Гц, 1Н), 4.68 - 4.41 (м, 2Н), 4.15 (с, 4Н), 3.71 (с, 6Н), 2.80 - 2.64 (м, 2Н), 2.47 (с, 3Н), 2.14 (с, 3Н). MS m/z: 562.2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение интермедиата 13-5

В раствор **13-4** (24.5 г, 43.62 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (300 мл) добавляли диизопропилэтиламин (16.91 г, 130.86 ммоль) и затем добавляли N-фенилтрифторметансульфонамид (18.70 г, 52.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 1.5 л этилацетата. Смесь затем промывали последовательно водой (800 мл*2) и насыщенным раствором хлорида натрия (1л), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 0-10% этилацетат/петролейный эфир), получая **13-5**. MS m/z: 694.1 [M+H]⁺.

Стадия 6: Получение интермедиата 13-6

В раствор **13-5** (21.5 г, 30.99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) добавляли **1-1A** (7.24 г, 34.09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **13-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.19 (д, J = 8.8 Гц, 4Н), 6.88 - 6.79 (м, 5Н), 6.63 (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 5.12 (дд, J = 4.0, 10.8 Гц, 1Н), 4.88 - 4.70 (м, 2Н), 4.42 - 4.25 (м, 2Н), 4.20 (с, 4Н), 3.81 (с, 6Н), 3.48 - 3.42 (м, 2Н), 3.18 - 2.92 (м, 4Н), 2.53 (с, 3Н), 2.21 (с, 3Н), 2.03 - 1.89 (м, 3Н), 1.75 - 1.65 (м, 1Н), 1.52 (с, 9Н). MS m/z: 756.4 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение интермедиата 13-7

Отвешивали **13-6** (1 г, 1.32 ммоль, 1 экв.), и добавляли ДХМ (30 мл) и м-СРВА (268.57 мг, 1.32 ммоль, 85% чистота, 1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **13-7**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8: Получение интермедиата 13-8

В раствор **1-2A** (404.09 мг, 2.54 ммоль, 2 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли

N,N-диметилформамиде (3 мл) и затем добавляли N-хлорсукцинимид (45.93 мг, 343.94 мкмоль, 1.3 экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Реакционный раствор напрямую разделяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующих условиях: (колонка: Welch Xtimate C18 100*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 50%-80%, 8мин), получая соединение **14-1** трифторацетат. MS m/z = 790.4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез интермедиата 14-2

Соединение **14-1** трифторацетат (123 мг) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (31.59 мг). Результирующий реакционный раствор перемешивали при 15°C в течение 15 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан = 0~3%), получая **14-2**. MS m/z = 806.2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез интермедиата 14-3

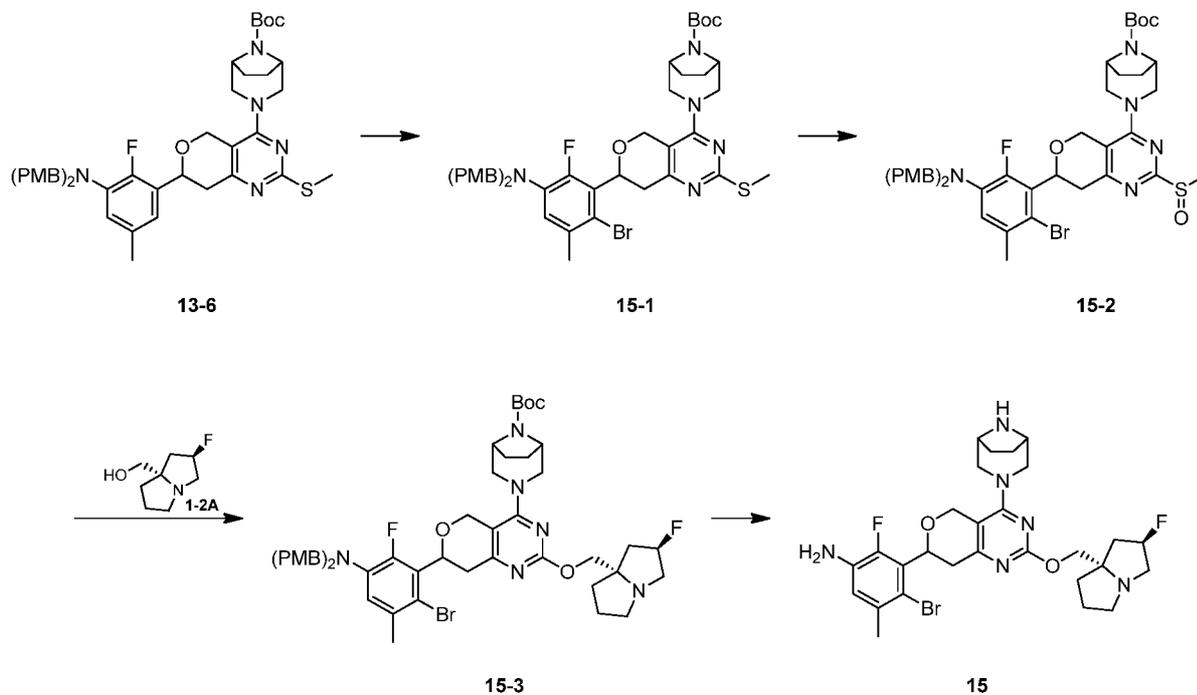
Соединение **1-2A** (37.96 мг, 238.47 мкмоль, 3экв.), трет-бутоксид натрия (15.28 мг, 158.98 мкмоль, 2экв.) и соединение **14-2** (64.1 мг, 79.49 мкмоль, 1 экв.) добавляли в толуол (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 15°C в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили добавлением 30 мл этилацетата. Смесь промывали 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан = 0~5%), получая соединение **14-3**. MS m/z = 901.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез гидрохлорида соединения 14

Соединение **14-3** (67 мг, 74.32 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 25°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. В полученный остаток добавляли 300 мг карбоната натрия и 5 мл этилацетата. Смесь перемешивали 20 минут и фильтровали. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия

разделения: колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **14**, MS m/z = 561.2 [M+H]⁺.

Пример 15



Стадия 1: Получение интермедиата 15-1

Отвешивали **13-6** (2.00 г, 2.64 ммоль, 1 экв.) и добавляли ДМФА (50 мл) и NBS (940.54 мг, 5.28 ммоль, 2 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 4 часов. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **15-1**. MS m/z: 834.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 15-2

Отвешивали **15-1** (1 г, 1.32 ммоль, 1 экв.) и добавляли ДХМ (30 мл) и м-СРВА (268.57 мг, 1.32 ммоль, 85% чистота, 1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **15-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

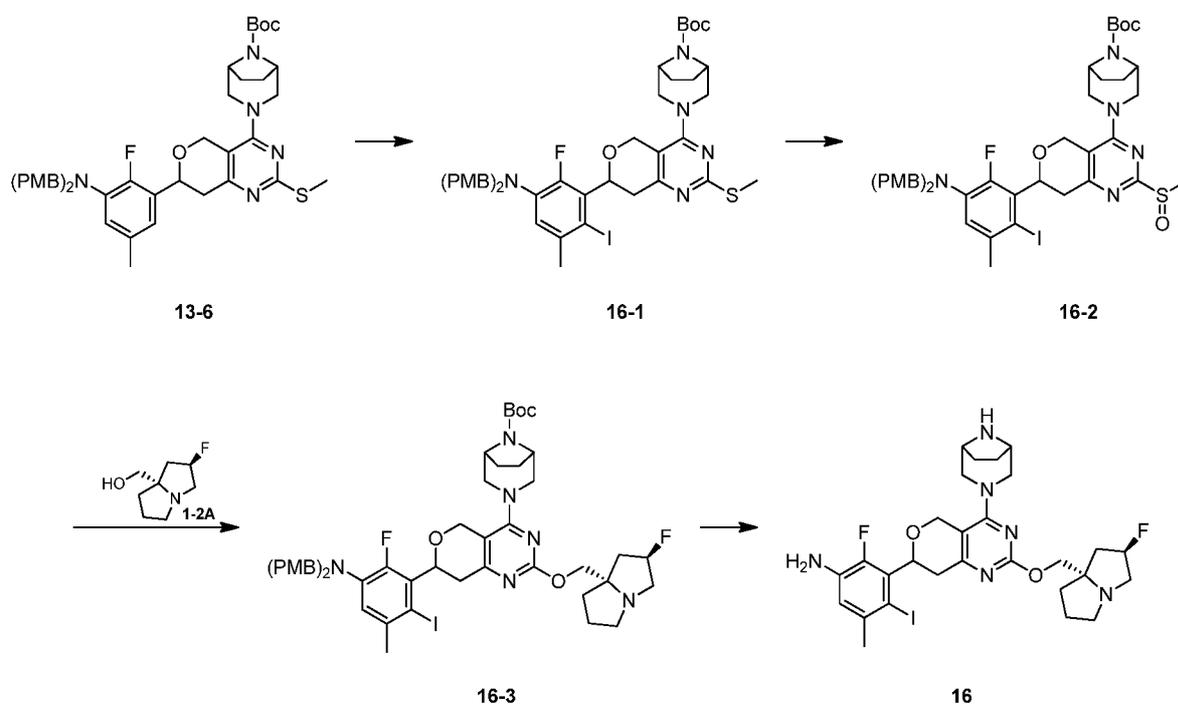
Стадия 3: Получение интермедиата 15-3

В раствор **1-2A** (16 мг, 0.103 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (10 мг, 0.103 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 0.5 часа и затем добавляли **15-2** (73 мг, 86 мкмоль). Смесь перемешивали еще 0.5 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 10 мл этилацетата. Смесь промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 0-5% метанол/дихлорметан), получая **15-3**. MS m/z: 946.8 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения 15

К **15-3** (40 мг, 1 экв.) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **15**. MS m/z: 605.0 [M+H]⁺.

Пример 16



Стадия 1: Получение интермедиата 16-1

Отвешивали **13-6** (1 г, 1.32 ммоль, 1 экв.) и добавляли ДМФА (25 мл) и NIS (892.85 мг, 3.97 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при

25°C в течение 5 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и сушили. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **16-1**. MS m/z: 882.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 16-2

Отвешивали **16-1** (0.6 г, 680.40 мкмоль, 1 экв.) и добавляли ДХМ (30 мл) и м-СРВА (138.14 мг, 680.40 мкмоль, 85% чистота, 1 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **16-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

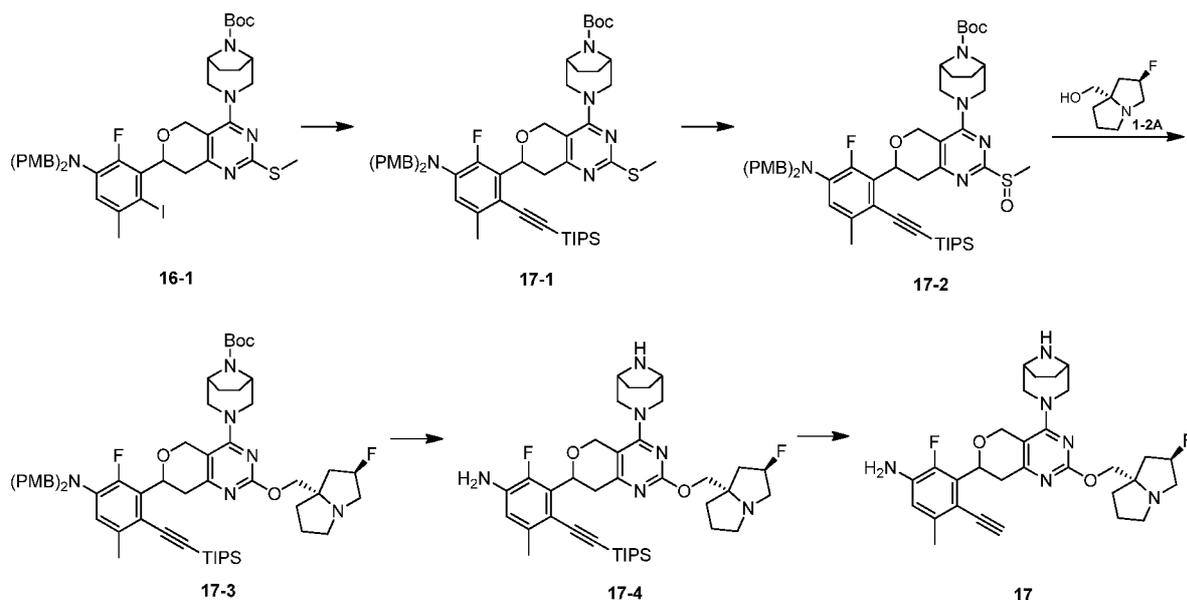
Стадия 3: Получение интермедиата 16-3

В раствор **1-2А** (132.99 мг, 835.34 мкмоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (80.28 мг, 835.34 мкмоль, 1.5 экв.) при 20°C и затем добавляли **16-2** (0.5 г, 556.90 мкмоль, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 15 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 0~5% метанол/дихлорметан), получая **16-3**. MS m/z: 993.2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения 16

К **16-3** (0.3 г, 302.14 мкмоль, 1 экв.) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 5 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **16**. MS m/z: 653.3 [M+H]⁺.

Пример 17



Стадия 1: Получение интермедиата 17-1

Отвешивали **16-1** (0.8 г, 907.20 мкмоль, 1 экв.) и добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (127.35 мг, 181.44 мкмоль, 0.2 экв.), CuI (51.83 мг, 272.16 мкмоль, 0.3 экв.), EtOH (20 мл), Et₃N (229.50 мг, 2.27 ммоль, 315.68 мкл, 2.5 экв.) и триметилсилилацетилен (330.91 мг, 1.81 ммоль, 407.07 мкл, 2 экв.). Атмосферу в колбе заменяли на азот 3 раза. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 80°C в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **17-1**. MS m/z: 936.4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 17-2

Отвешивали **17-1** (0.4 г, 427.21 мкмоль, 1 экв.) и добавляли ДХМ (10 мл) и м-СРВА (86.73 мг, 427.21 мкмоль, 85% чистота, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **17-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 952.4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение интермедиата 17-3

В раствор **1-2A** (100.31 мг, 630.05 мкмоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (60.55 мг, 630.05 мкмоль, 1.5 экв.) при 20°C, и затем

добавляли **17-2** (0.4 г, 420.04 мкмоль, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 15 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **17-3**. MS m/z: 1047.5 [M+H]⁺.

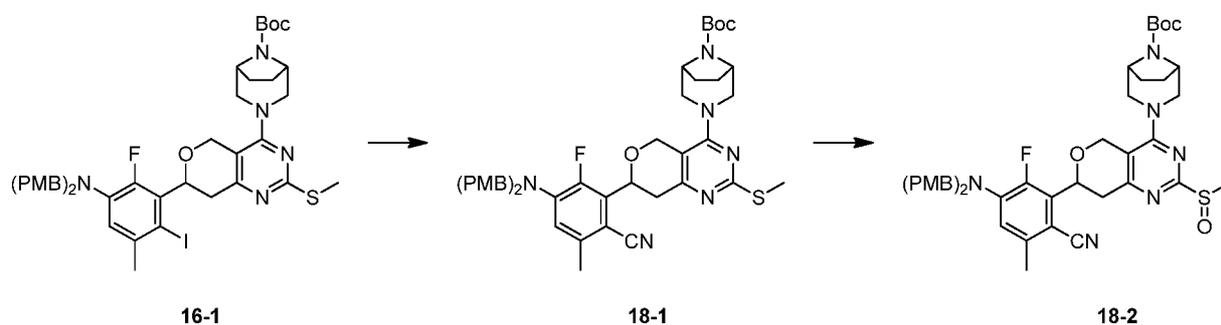
Стадия 4: Получение формиата интермедиата **17-4**

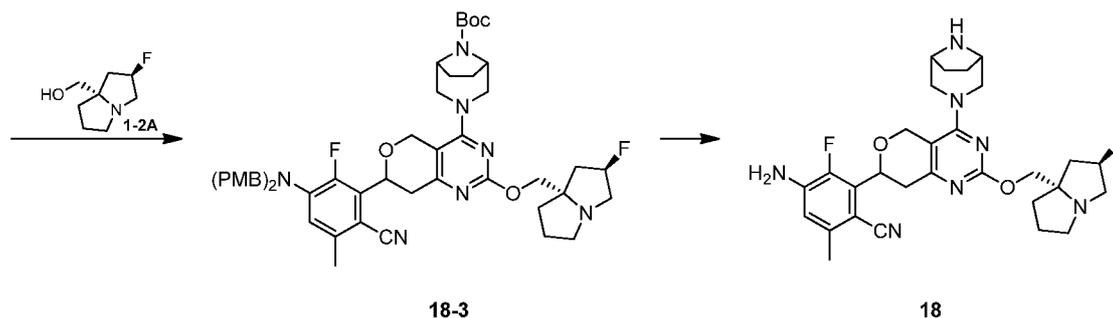
К **17-3** (0.3 г, 302.14 мкмоль, 1 экв.) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 17%-57%, 8 мин), получая формиат соединения **17-4**. MS m/z: 707.4 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение соединения **17**

Отвешивали **17-4** формиат (30 мг) и добавляли ТГФ (2 мл) и тетраметиламмония фторид (11.86 мг, 127.30 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 60°C в течение 4 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 80*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.5% водный аммиак)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 43%-73%, 8 мин), получая соединение **17**. MS m/z: 551.2 [M+H]⁺.

Пример 18





Стадия 1: Получение интермедиата 18-1

Отвешивали **16-1** (0.4 г, 453.60 мкмоль, 1 экв.) и добавляли K_4FeCN_6 (36.76 мг, 99.79 мкмоль, 0.22 экв.), Na_2CO_3 (48.08 мг, 453.60 мкмоль, 1 экв.), $Pd(OAc)_2$ (20.37 мг, 90.72 мкмоль, 0.2 экв.) и DMAc (5 мл). Атмосферу в колбе 3 раза заменяли на азот. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 15 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **18-1**. MS m/z: 781.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 18-2

Отвешивали **18-1** (100 мг, 128.05 мкмоль, 1 экв.) и добавляли ДХМ (10 мл) и м-СРВА (26.00 мг, 128.05 мкмоль, 85% чистота, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **18-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 797.2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение интермедиата 18-3

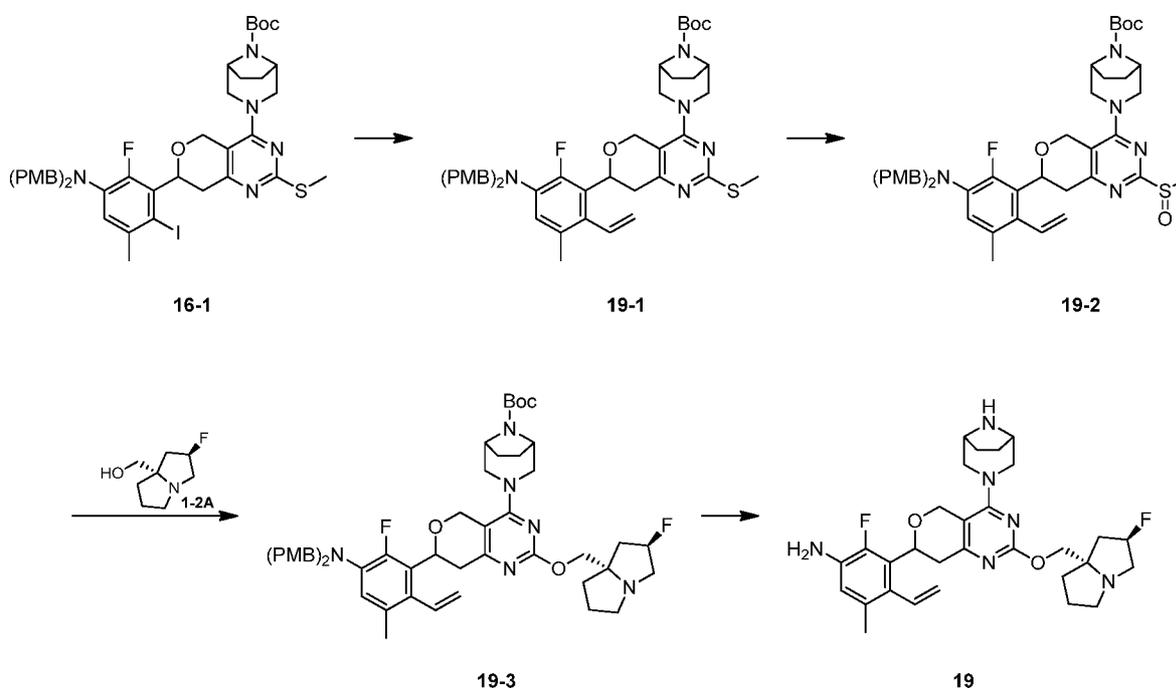
В раствор **1-2A** (27.97 мг, 175.67 мкмоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) при 20°C добавляли трет-бутоксид натрия (10.97 мг, 114.19 мкмоль, 1.3 экв.), и затем добавляли **18-2** (70 мг, 87.84 мкмоль, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 5 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **18-3**.

MS m/z: 892.4 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение соединения 18

К **18-3** (60 мг, 108.77 мкмоль, 1 экв.) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали последовательно методом ВЭЖХ в кислых условиях (колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин) и методом ВЭЖХ в основных условиях (колонка: Phenomenex C18 80*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.5% водный аммиак)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 40%-70%, 8 мин), получая соединение **18**. MS m/z: 552.3 [M+H]⁺.

Пример 19



Стадия 1: Получение интермедиата 19-1

Отвешивали **16-1** (0.1 г, 113.40 мкмоль, 1 экв.) и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (16.60 мг, 22.68 мкмоль, 0.2 экв.), 1,4-диоксан (5 мл), H₂O (1 мл), пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (26.20 мг, 170.10 мкмоль, 28.85 мкл, 1.5 экв.) и K₂CO₃ (23.51 мг, 170.10 мкмоль, 1.5 экв.). Атмосферу в колбе заменяли 3 раза на азот. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 95°C в течение 15 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: 5~20% этилацетат/петролейный эфир), получая **19-1**. MS m/z: 782.3 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 19-2

Отвешивали **19-1** (0.07 г, 89.52 мкмоль, 1 экв.) и добавляли ДХМ (10 мл) и м-СРВА (18.17 мг, 89.52 мкмоль, 85% чистота, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **19-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 798.3 [M+H]⁺.

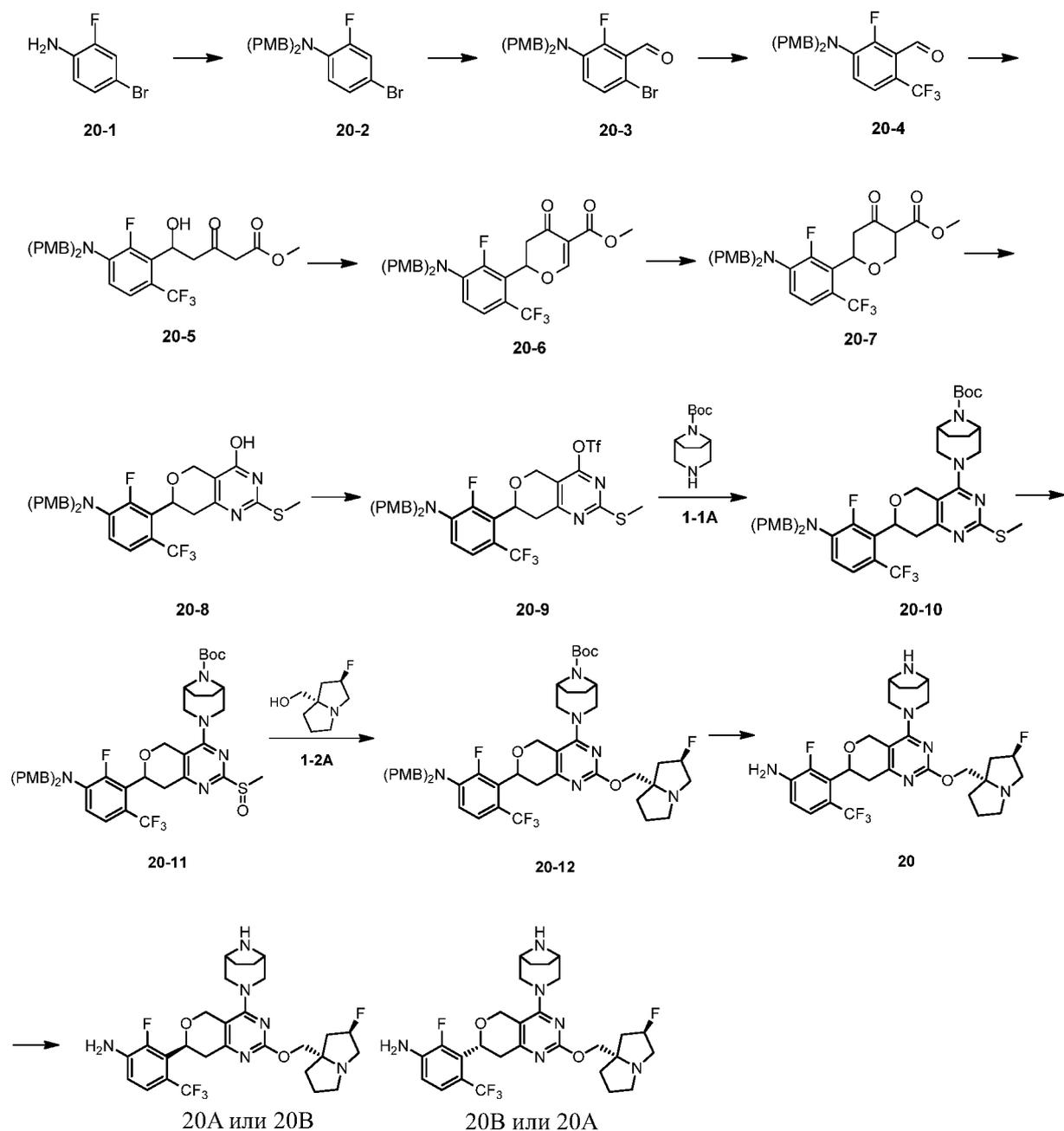
Стадия 3: Получение интермедиата 19-3

В раствор **1-2A** (19.95 мг, 125.32 мкмоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (9.03 мг, 93.99 мкмоль, 1.5 экв.) при 20°C, и затем добавляли **19-2** (0.05 г, 62.66 мкмоль, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 120°C в течение 5 часов. Реакцию гасили, добавляя воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе досуха, получая **19-3**. MS m/z: 893.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение гидрохлорида соединения 19

К **19-3** (50 мг, 55.99 мкмоль, 1 экв.) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 5 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом ВЭЖХ в кислых условиях (хроматографическая колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **19**. MS m/z: 553.3 [M+H]⁺.

Пример 20



Стадия 1: Синтез интермедиата 20-2

Соединение **20-1** (85 г, 447.34 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (154.57 г, 1.12 моль, 2.5 экв.) и иодид калия (74.26 г, 447.34 ммоль, 1 экв.) добавляли к N-метилпирролидону (850 мл), и медленно добавляли по каплям п-метоксibenзилхлорид (143.62 г, 917.04 ммоль, 124.89 мл, 2.05 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до 30°C. Наблюдали выделение газа. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 1 час. Реакционный раствор выливали в 1 л воды и затем добавляли 500 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь перемешивали. Слои разделяли и собирали органические фазы. Водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл *

2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. В сырой продукт добавляли 400 мл петролейного эфира. Смесь суспендировали 2 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (100 мл*2). Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **20-2**. MS $m/z = 430.0$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез интермедиата 20-3

2,2,6,6-тетраметилпиперидин (39.39 г, 278.87 ммоль, 47.34 мл, 3 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (400 мл). Смесь охлаждали до -10°C , и атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 M, 111.55 мл, 3 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -10°C в течение 10 минут и охлаждали до -60°C . Раствор соединения **20-2** (40 г, 92.96 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (100мл) добавляли по каплям. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 0.5 часа и быстро добавляли N,N-диметилформамид (67.94 г, 929.56 ммоль, 71.52 мл, 10 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 10 минут. Реакционный раствор добавляли в 500 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт суспендировали в 100 мл смеси растворителей (петролейный эфир: метил-трет-бутиловый эфир = 5:1) в течение 16 часов. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали (петролейный эфир: метил-трет-бутиловый эфир = 5:1, 50 мл * 2) и затем упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **20-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 10.35$ (с, 1H), 7.24 - 7.13 (м, 5H), 6.90 - 6.77 (м, 5H), 4.24 (с, 4H), 3.79 (с, 6H). MS $m/z = 458.0$ $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез интермедиата 20-4

Соединение **20-3** (42 г, 91.64 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (210 мл). Атмосферу в колбе три раза заменяли на азот. Иодид меди (3.49 г, 18.33 ммоль, 0.2 экв.) добавляли в атмосфере азота. Смесь нагревали до 80°C . Метил фторсульфонилдифторацетат (52.82 г, 274.92 ммоль, 34.98 мл, 3 экв.) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали 1 час. Реакционный раствор фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром

(300 мл * 4), фильтрат промывали последовательно 1 л воды и 1 л насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **20-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10.44 (с, 1H), 7.34 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.17 (д, J = 8.0 Гц, 4H), 6.97 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.4 Гц, 4H), 4.39 (с, 4H), 3.80 (с, 6H), MS m/z = 448.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез интермедиата 20-5

Гидрид натрия (1.27 г, 31.85 ммоль, 60% чистота, 2.5 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). Атмосферу в колбе два раза заменяли на азот и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Метил ацетоацетат (3.70 г, 31.85 ммоль, 3.42 мл, 2.5 экв.) добавляли. Смесь перемешивали 10 мин и затем добавляли н-бутиллитий (2.5 М, 12.74 мл, 2.5 экв.). Смесь перемешивали еще 10 мин и охлаждали до -15°C. Раствор соединения **20-4** (5.7 г, 12.74 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли. Смесь перемешивали еще 30 минут. В реакционный раствор добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **20-5**. MS m/z = 586.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 5: Синтез интермедиата 20-6

Соединение **20-5** (6 г, 10.39 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (60 мл) и затем добавляли N,N-диметилформаид диметилацеталь (2.48 г, 20.78 ммоль, 2.76 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали 25°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 0°C. Добавляли эфира трифтористого бора (2.65 г, 18.70 ммоль, 2.31 мл, 1.8 экв.), и полученную смесь перемешивали 25°C в течение 1 часа. Фильтрат медленно выливали в 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **20-6**. MS m/z = 596.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 6: Синтез интермедиата 20-7

Соединение **20-6** (4.2 г, 7.32 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл). Смесь охлаждали до -65°C и добавляли три-втор-бутиллитий боргидрид (1 М, 8.79 мл, 1.2 экв.). Смесь перемешивали еще 0.5 часа. Реакцию гасили, добавляя воду. Реакционную смесь медленно выливали в 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **20-7**. MS $m/z = 576.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 7: Синтез интермедиата 20-8

Соединение **20-7** (2 г, 3.47 ммоль, 1 экв.) и *S*-метилизотиомочевин сульфат (4.84 г, 17.37 ммоль, 5 экв.) растворяли в этаноле (40 мл) и воде (5 мл), затем добавляли карбонат натрия (1.29 г, 12.16 ммоль, 3.5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C еще 16 часов. В реакционный раствор добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **20-8**. MS $m/z = 616.1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 8: Синтез интермедиата 20-9

Соединение **20-8** (2.25 г, 3.65 ммоль, 1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2.83 г, 21.93 ммоль, 3.82 мл, 6 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли ангидрид трифторметансульфо кислоты (4.64 г, 16.45 ммоль, 2.71 мл, 4.5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C еще 0.5 часа. Реакционный раствор промывали последовательно насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **20-9**. MS $m/z = 748.1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 9: Синтез интермедиата 20-10

Соединение **20-9** (0.35 г, 468.10 мкмоль, 1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (302.50 мг, 2.34 ммоль, 407.68 мкл, 5 экв.) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и затем добавляли **1-1A** (248.43 мг, 1.17 ммоль, 2.5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C еще 0.5 часа. В реакционный раствор добавляли 25 мл этилацетата. Смесь промывали последовательно насыщенным раствором хлорида

аммония (25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл*2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **20-10**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24-7.27 (м, 1H), 7.14 -7.17 (м, 4H), 6.81-6.84 (м, 5H), 5.13-5.16 (м, 1H), 4.37-4.26 (м, 6H), 3.89-3.79 (м, 8H), 3.46-3.39 (м, 3H), 2.97-3.07 (м, 2H), 2.52 (с, 3H), 1.93-1.99 (м, 3H), 1.64-1.68 (м, 2H), 1.50 (с, 9H). MS m/z = 810.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 10: Синтез интермедиата 20-11

Соединение **20-10** (300 мг, 370.41 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (3 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (97.76 мг, 481.54 мкмоль, 85% чистота, 1.3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C еще 0.5 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 20 мл дихлорметана. Смесь промывали последовательно 5%-ным раствором тиосульфата натрия (10 мл), насыщенным раствором бикарбонат натрия (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 5:1), получая соединение **20-11**. MS m/z = 826.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 11: Синтез интермедиата 20-12

1-2A (77.10 мг, 484.31 мкмоль, 2.5 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл). Смесь охлаждали до -15°C и затем добавляли трет-бутоксид натрия (37.24 мг, 387.45 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при -15 °C еще 0.5 часа и затем добавляли раствор соединения **20-11** (160 мг, 193.73 мкмоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь перемешивали еще 1 час. Реакционный раствор медленно выливали в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол = 50:1), получая соединение **20-12**. MS m/z = 921.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 12: Синтез гидрохлорида соединения 20, соединения 20A и соединения 20B

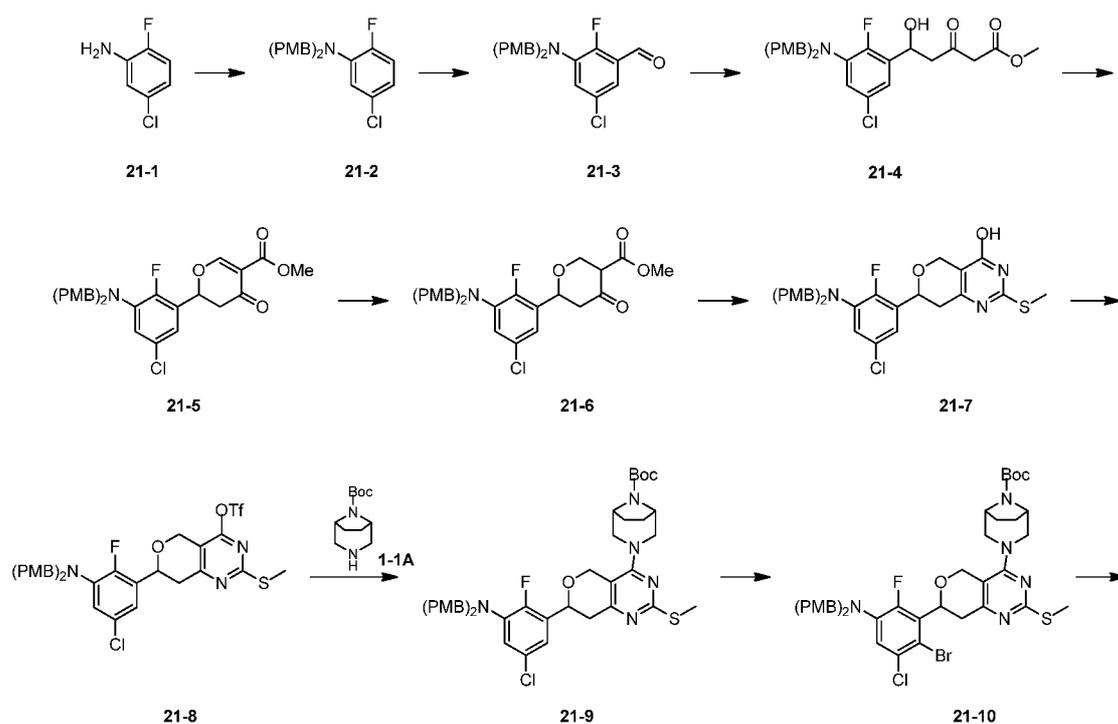
Соединение **20-12** (0.11 г, 119.43 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (4 мл) и затем добавляли трифторуксусную кислоту (1.36 г, 11.94 ммоль, 884.31 мкл, 100 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 часов. Реакционный раствор медленно

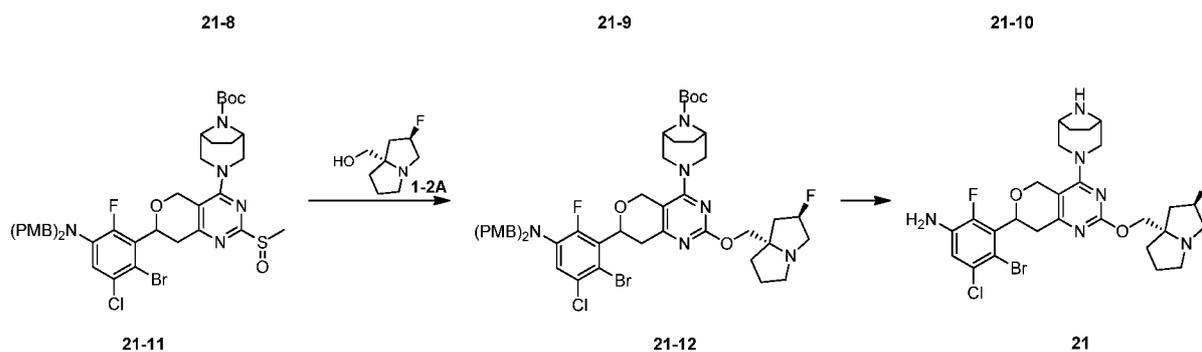
выливали в 10 мл воды. Слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (15 мл*2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 5%-25%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **20**. Затем гидрохлорид соединения **20** разделяли методом хиральной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% водный аммиак в этаноле]; (этанол)%: 40%-40%, 12 мин), получая соединение **20A** (Rt = 3.920) и соединение **20B** (Rt = 4.275).

Соединение **20A**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27-7.29 (м, 2H), 6.75-6.79 (м, 1H), 5.12-5.33 (м, 2H), 4.75-4.79 (м, 2H), 3.88-4.10 (м, 5H), 2.96-3.58 (м, 12H), 2.15-2.28 (м, 3H), 1.87-1.96 (м, 5H). MS m/z = 581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение **20B**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.30 - 7.27 (м, 1H), 6.77 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 5.34 - 5.17 (м, 1H), 5.15 - 5.07 (м, 1H), 4.80 - 4.71 (м, 2H), 4.17 - 4.06 (м, 3H), 3.97 - 3.86 (м, 2H), 3.59 (с, 2H), 3.49 - 3.08 (м, 6H), 3.06 - 2.89 (м, 3H), 2.31- 2.10 (м, 3H), 2.06 - 1.65 (м, 7H), MS m/z = 581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21





Стадия 1: Синтез интермедиата 21-2

В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **21-1** (20 г, 137.40 ммоль, 1 экв.), N,N-диметилформаид (200 мл), иодид калия (22.81 г, 137.40 ммоль, 1 экв.) и безводный карбонат калия (47.47 г, 343.50 ммоль, 2.5 экв.). п-Метоксибензил хлорид (44.11 г, 281.67 ммоль, 38.36 мл, 2.05 экв.) добавляли при перемешивании, затем смесь нагревали до 65°C и перемешивали 4 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали 200 мл метил-трет-бутилового эфира, и затем фильтрат добавляли в 200 мл воды для экстракции. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт суспендировали в 50 мл петролейного эфира на 48 часов. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили, получая соединение **21-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7.18 - 7.17 (м, 5H), 6.85 - 6.82 (м, 6H), 4.24 (с, 4H), 3.74 - 3.71 (м, 6H). MS m/z = 386.1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез интермедиата 21-3

2,2,6,6-тетраметилпиперидин (43.93 г, 311.00 ммоль, 52.80 мл, 4 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл), и полученную смесь охлаждали до -5°C. Добавляли н-бутиллитий (2.5 M, 124.40 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали 0.5 часа и затем охлаждали до -60°C. Добавляли раствор соединения **21-2** (30 г, 77.75 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл). Смесь перемешивали 0.5 часа и затем добавляли N,N-диметилформаид (113.66 г, 1.55 моль, 119.64 мл, 20 экв.). Смесь перемешивали еще 0.5 часа. В реакционный раствор добавляли 200 мл насыщенного раствора хлорида

аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). Слои разделяли. Органическую фазу промывали 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **21-3**.

Стадия 3: Синтез интермедиата 21-4

Гидрид натрия (6.38 г, 159.47 ммоль, 60% чистота, 2.2 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл). Атмосферу в колбе заменяли на азот два раза, и затем реакцию смесь охлаждали до 0°C. Добавляли метил ацетоацетат (18.52 г, 159.47 ммоль, 17.15 мл, 2.2 экв.). Смесь перемешивали 10 мин и добавляли н-бутиллитий (2.5 М, 63.79 мл, 2.2 экв.). Смесь перемешивали еще 10 мин и охлаждали до -15°C. Раствор соединения **21-3** (30 г, 72.49 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли. Смесь перемешивали еще 30 минут. В реакционный раствор добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), получая соединение **21-4**. MS m/z = 530.2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез интермедиата 21-5

Соединение **21-4** (20 г, 37.74 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл) и добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (5.40 г, 45.28 ммоль, 6.02 мл, 1.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 16 часов. Эфират трехфтористого бора (6.43 г, 45.28 ммоль, 5.59 мл, 1.2 экв.) добавляли, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор добавляли в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл*2), и слои разделяли. Органические фазы объединяли, промывали 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1-1:1), получая соединение **21-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.45 (с, 1H), 7.14 (м, 4H), 7.00 - 6.69 (м, 6H), 5.80 (м, 1H), 4.27 - 4.10 (м, 5H), 3.79 (м, 1H), 3.94 - 3.66 (м, 8H), 2.98 - 2.73 (м, 1H). MS m/z = 540.2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез интермедиата 21-6

Соединение **21-5** (12 г, 22.22 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (30 мл) и добавляли три-втор-бутиллитий боргидрид (11.83 г, 62.22 ммоль, 13.60 мл, 2.8 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -60°C в течение 1 часа. Реакционный раствор добавляли в 40 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0 - 3:1), получая соединение **21-6**. MS $m/z = 542.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез интермедиата 21-7

Соединение **21-6** (5.5 г, 10.15 ммоль, 1 экв.) добавляли в этанол (15 мл) и воду (3 мл), и добавляли бикарбонат натрия (2.15 г, 20.30 ммоль, 2 экв.) и метилизотиомочевин сульфат (2.74 г, 30.44 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при $45-50^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов. Реакционный раствор экстрагировали водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт соединения **21-7**. Сырой продукт напрямую использовали в следующей стадии. MS $m/z = 582.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: Синтез интермедиата 21-8

Соединение **21-7** (6 г, 8.04 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3.12 г, 24.12 ммоль, 4.20 мл, 3 экв.) при 0°C . Смесь охлаждали до $0-10^{\circ}\text{C}$. Ангидрид трифторметансульфокислоты (4.08 г, 14.47 ммоль, 2.39 мл, 1.8 экв.) медленно добавляли по каплям. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали безводным дихлорметаном (10 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-0:1), получая соединение **21-8**. MS $m/z = 714.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: Синтез гидрохлорида интермедиата 21-9

Соединение **21-8** (0.8 г, 1.12 ммоль, 1 экв.), соединение **1-1А** (475.62 мг, 2.24 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (434.33 мг, 3.36 ммоль, 585.35 мкл, 3 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (5 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор добавляли в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1), и затем продукт разделяли методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 250*50мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 65%-95%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **21-9**. MS m/z = 776.3 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез интермедиата 21-10

Соединение **21-9** гидрохлорид (1.2 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-бромсукцинимид (330.13 мг, 1.85 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1-1:1), получая соединение **21-10**. MS m/z = 856.1 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез интермедиата 21-11

Дихлорметан (10 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **21-10** (0.3 г, 350.8 мкмоль, 1 экв.) и перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту ((213.6 мг, 1052.3 мкмоль, 85% чистота, 3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 10 мл дихлорметана. Смесь промывали два раза по 5 мл 5%-ного раствора тиосульфата натрия и 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт разделяли методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода

(0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 50%-80%, 8 мин), получая соединение **21-11**. MS $m/z = 872.1 [M+H]^+$.

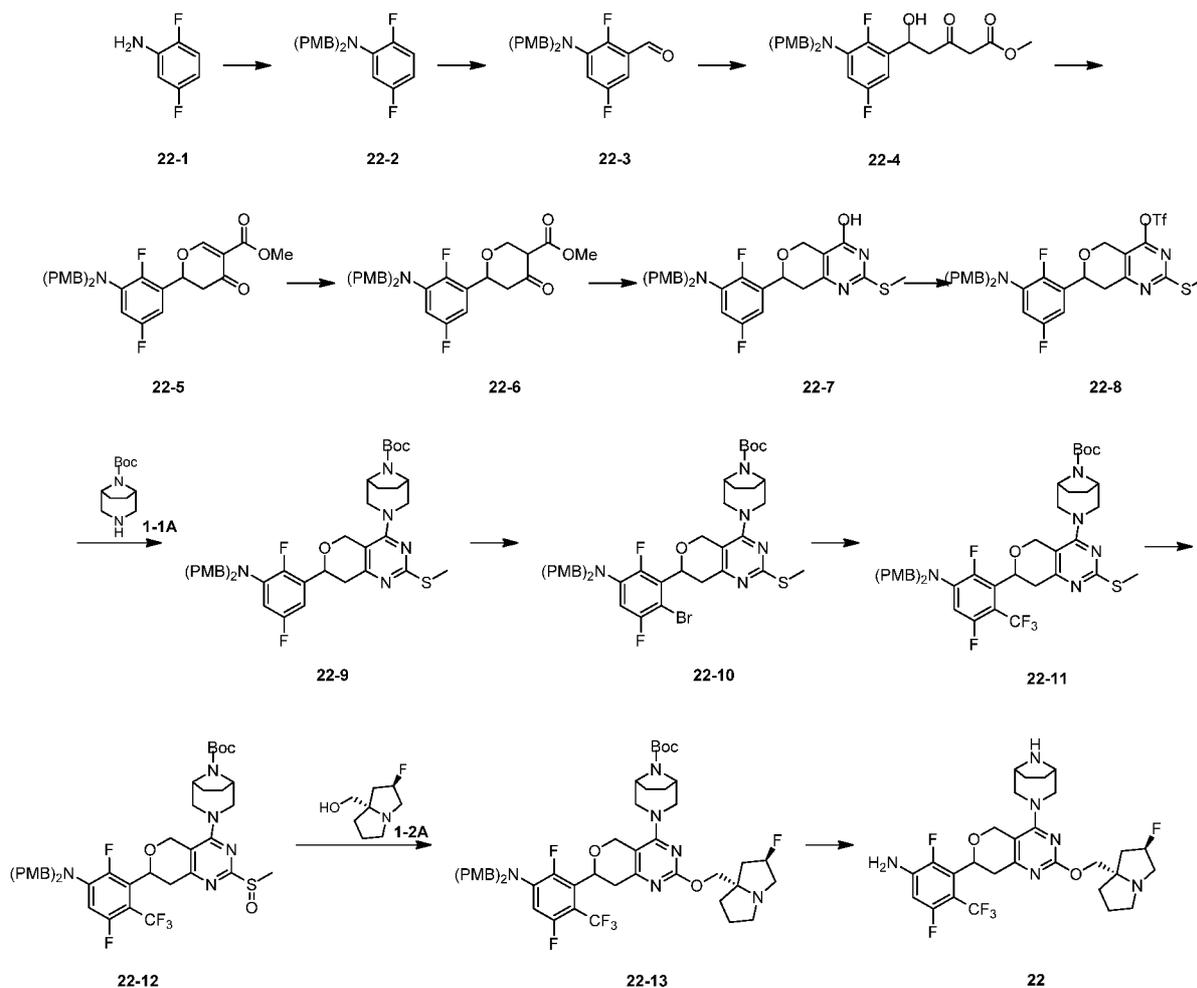
Стадия 11: Синтез гидрохлорида интермедиата 21-12

Соединение **1-2A** (274.09 мг, 1.72 ммоль, 5 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (10 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (148.91 мг, 1.55 ммоль, 4.5 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -15°C в течение 30 минут. Соединение **21-11** (0.3 г, 344.33 мкмоль, 1 экв.) добавляли, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -15°C в течение 1 часа. В реакционный раствор добавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Этилацетат (5 мл*2) добавляли для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 46%-66%, 7 мин), получая гидрохлорид соединения **21-12**. MS $m/z = 967.3 [M+H]^+$.

Стадия 12: Синтез гидрохлорида соединения 21

Соединение **21-12** гидрохлорид (90.00 мг) добавляли в раствор трифторуксусной кислоты (2.12 г, 18.63 ммоль, 1.38 мл, 200 экв.) в безводном дихлорметане (7 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при $-10-0^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в 10 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт разделяли методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 15%-35%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **21**. MS $m/z = 627.1 [M+H]^+$.

Пример 22



Стадия 1: Синтез интермедиата 22-2

Соединение **22-1** (50 г, 387.28 ммоль, 1 экв.), иодид калия (64.29 г, 387.28 ммоль, 1 экв.) и безводный карбонат калия (133.81 г, 968.19 ммоль, 2.5 экв.) добавляли в N,N-диметилформаид (500 мл). Добавляли p-метоксибензилхлорид (121.30 г, 774.55 ммоль, 105.48 мл, 2 экв.) по каплям при перемешивании. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 60°C в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в 300 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-0:1), получая соединение **22-2**. MS $m/z = 370.0 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез интермедиата 22-3

2,2,6,6-тетраметилпиперидин (81.22 г, 574.98 ммоль, 97.62 мл, 4 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (500 мл). Смесь охлаждали до -5°C и добавляли по каплям

н-бутиллитий (2.5 М, 229.99 мл, 4 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при $-5-0^{\circ}\text{C}$ в течение 15 минут и охлаждали до -60°C . Добавляли раствор соединения **22-2** (59 г, 143.75 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -60°C в течение 0.5 часа. Быстро добавляли N,N-диметилформамид (210.13 г, 2.87 моль, 221.19 мл, 20 экв.), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -60°C в течение 10 минут. Реакционный раствор выливали в 300 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат =10:1), получая соединение **22-3**. MS $m/z = 398.1 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез интермедиата 22-4

NaN (5.31 г, 132.86 ммоль, 60% чистота, 2.2 экв.) и безводный тетрагидрофуран (150 мл) перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа в атмосфере азота. Метилацетоацетат (15.43 г, 132.86 ммоль, 14.28 мл, 2.2 экв.) добавляли по каплям, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 0.5 часа. Добавляли по каплям н-BuLi (2.5 М, 53.14 мл, 2.2 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 0.5 часа и охлаждали до -50°C . Раствор соединения **22-3** (24 г, 60.39 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли по каплям, и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -50°C в течение 0.5 часа. В реакционный раствор добавляли 80 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-3:1), получая соединение **22-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7.18 - 7.16$ (м, 4H), 6.84 - 6.82 (м, 4H), 6.76 (м, 1H), 6.48 (м, 1H), 5.52 - 5.44 (м, 1H), 4.21 (с, 4H), 3.88 - 3.67 (м, 9H), 3.53 (с, 2H), 3.30 (д, $J = 4\text{Гц}$, 1H), 3.01 - 2.88 (м, 2H). MS $m/z = 514.2 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез интермедиата 22-5

Соединение **22-4** (12 г, 23.37 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане

(50 мл) и добавляли N,N-диметилформаид диметилацеталь (4.18 г, 35.05 ммоль, 4.66 мл, 1.5 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 25°C в течение 16 часов. Добавляли эфират трехфтористого бора (6.63 г, 46.74 ммоль, 5.77 мл, 2 экв.), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-3:1), получая соединение **22-5**. MS $m/z = 524.2$ $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез интермедиата 22-6

Соединение **22-5** (10.5 г, 20.06 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (30 мл), и добавляли три-втор-бутиллитий боргидрид (1 М, 22.06 мл, 1.1 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в 30 мл разбавленной соляной кислоты, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Слои разделяли. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-3:1), получая соединение **22-6**. MS $m/z = 526.2$ $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез интермедиата 22-7

Соединение **22-6** (4 г, 7.61 ммоль, 1 экв.) добавляли в этанол (16 мл) и воду (4 мл), и добавляли бикарбонат натрия (1.61 г, 15.22 ммоль, 2 экв.) и метилизотиомочевини сульфат (2.06 г, 22.83 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 45-50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 10 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт соединения **22-7**. Сырой продукт напрямую использовали в следующей стадии. MS $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$.

Стадия 7: Синтез интермедиата 22-8

Соединение **22-7** (4.8 г, 4.67 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл) и добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (1.98 г, 7.00 ммоль, 1.16 мл, 1.5 экв.). Смесь охлаждали до 0-10°C. Медленно добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (1.81 г, 14.00 ммоль, 2.44 мл, 3 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:0-5:1), получая соединение **22-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.15 (м, 4H), 6.86 - 6.83 (м, 4H), 6.75 - 6.72 (м, 1H), 6.54 - 6.50 (м, 1H), 5.09 - 5.00 (м, 2H), 4.83 - 4.79 (м, 1H), 4.23 - 4.20 (м, 5H), 3.82 - 3.80 (м, 7H), 2.56 (с, 3H). MS m/z = 698.1 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез интермедиата 22-9

Соединение **22-8** (3.7 г, 5.30 ммоль, 1 экв.), соединение **1-1A** (2.25 г, 10.61 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2.06 г, 15.91 ммоль, 2.77 мл, 3 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (20 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 20 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 **22-9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.17-7.15 (м, 4H), 6.85-6.83 (м, 4H), 6.72-6.70 (м, 1H), 6.50-6.46 (м, 1H), 5.11-5.07 (м, 1H), 4.83 - 4.71 (м, 2H), 4.32 - 4.23 (м, 6H), 3.80 (с, 6H), 3.43 - 2.84 (м, 5H), 2.51 (с, 3H), 2.01 - 1.93 (м, 3H), 1.69 - 1.66 (м, 2H), 1.50 (с, 9H). MS m/z = 760.3 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез интермедиата 22-10

Соединение **22-9** (0.6 г, 789.58 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (98.37 мг, 552.70 мкмоль, 0.7 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 0-10°C в течение 1 часа. Добавляли 20 мл воды в реакционный раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*2).

Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **22-10**. MS $m/z = 838.2 [M+H]^+$.

Стадия 10: Синтез интермедиата 22-11

Соединение **22-10** (0.3 г, 357.65 мкмоль, 1 экв.), метил фторсульфонилдифторацетат (343.55 мг, 1.79 ммоль, 227.52 мкл, 5 экв.) и иодид меди (136.23 мг, 715.31 мкмоль, 2 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл). Атмосферу в колбе заменяли на азот три раза, и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часа в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали в 10 мл воды. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 (250*70мм, 15 мкм); подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 50%-98%, 20 мин). Выделенный раствор доводили до pH 7-8 насыщенным раствором бикарбонат натрия. Затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **22-11**. MS $m/z = 828.3 [M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез интермедиата 22-12

Дихлорметан (10 мл) добавляли в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **22-11** (130 мг, 157.02 мкмоль, 1 экв.) и перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (22.32 мг, 109.92 мкмоль, 85% чистота, 0.7 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 10 мл дихлорметана. Смесь промывали два раза по 5 мл 5%-ного раствора тиосульфата натрия и 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **22-12**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7.17 - 7.10$ (м, 4H), 6.87 - 6.83 (м, 4H), 6.58-6.53 (м, 1H), 5.21 - 5.10 (м, 1H), 4.87 - 4.75(м, 2H), 4.44 - 4.22 (м, 6H), 3.80 (с, 6H), 3.58

- 3.44 (м, 3H), 3.20 - 3.14 (м, 2H), 2.97 (м, 4H), 2.05 - 1.92 (м, 4H), 1.49 (с, 9H), MS m/z = 844.3 [M+H]⁺.

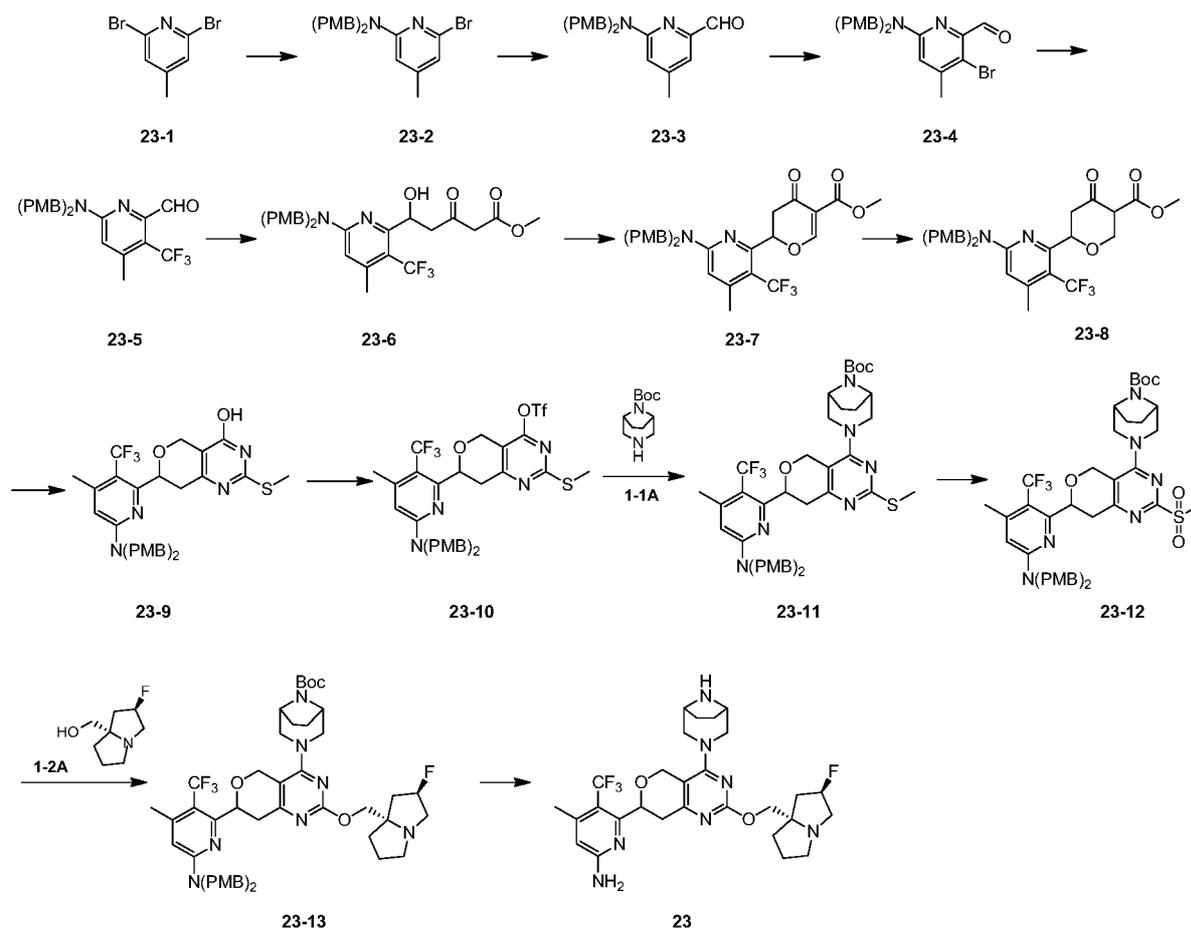
Стадия 12: Синтез интермедиата 22-13

Соединение **1-2A** (226.38 мг, 1.42 ммоль, 20 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (10 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (109.32 мг, 1.14 ммоль, 16 экв.). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -15°C в течение 15 минут. Добавляли соединение **22-12** (60 мг, 71.10 мкмоль, 1 экв.), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -15°C в течение 1 часа. Добавляли в реакционный раствор 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционные растворы объединяли, и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **22-13**. MS m/z = 939.5 [M+H]⁺.

Стадия 13: Синтез гидрохлорида соединения 22

Соединение **22-13** (60.00 мг, 63.90 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор трифторуксусной кислоты (1.46 г, 12.78 ммоль, 946.19 мкл, 200 экв.) в безводном дихлорметане (5 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при -10-0°C в течение 1 часа. Продукт выливали в 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 7 мин), получая гидрохлорид соединения **22**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6.65-6.60 (м, 1H), 6.74 - 6.53 (м, 1H), 5.66 - 5.53 (м, 1H), 5.22 - 5.19 (м, 1H), 4.99-4.96 (м, 3H), 4.25 - 4.18 (м, 2H), 4.04 - 3.87 (м, 5H), 3.55 - 3.38 (м, 3H), 3.08 - 2.73 (м, 1H), 2.67 - 1.87 (м, 11H). MS m/z = 599.2 [M+H]⁺.

Пример 23



Стадия 1: Синтез интермедиата 23-2

Соединение **23-1** (1.2 г, 4.78 ммоль, 1 экв.) и бис-(4-метоксибензил)-амин (2.46 г, 9.56 ммоль, 2 экв.) добавляли в N-метилпирролидон (30 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции в микроволновой печи при 200°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 250 мл этилацетата, затем реакционную смесь промывали водой (20 мл×3) и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушили и фильтровали для удаления осушителя. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **23-2**. MS $m/z = 428.6 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез интермедиата 23-3

Соединение **23-2** (4 г, 9.36 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и затем добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5M, 6.74 мл, 1.1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час, и затем добавляли по

каплям N,N-диметилформаид (2.05 г, 28.08 ммоль, 3 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 0.5 часа. Реакцию гасили добавлением 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 20 мл воды, и затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **23-3**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9.93 (с, 1H), 7.23 (с, 1H), 7.15 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.86 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.49 (с, 1H), 4.77 (с, 4H), 3.81 (с, 6H), 2.26 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез интермедиата 23-4

Соединение **23-3** (2.09 г, 2.66 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (20 мл) и затем добавляли NBS (988.15 мг, 5.55 ммоль, 1 экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре (20°C) 2 часа в атмосфере азота. Реакционный раствор разводили добавлением 60 мл этилацетата, затем реакционную смесь промывали водой (20 мл×3) и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **23-4**.

Стадия 4: Синтез интермедиата 23-5

Соединение **23-4** (1.98 г, 4.34 ммоль, 1 экв.) и метил фторсульфонилдифторацетат (4.17 г, 2.17 ммоль, 5 экв.) добавляли в ДМФА (20 мл), и затем добавляли CuI (205 мг, 1.08 ммоль, 1 экв.). Результирующий реакционный раствор продували азотом, помещали на масляную баню (100°C), и проводили реакцию при перемешивании 8 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **23-5**. MS m/z = 445.1 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез интермедиата 23-6

Гидрид натрия (899.91 мг, 22.50 ммоль, 60% чистота, 2 экв.) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота и затем медленно добавляли по каплям метил ацетоацетат (2.61 г, 22.50 ммоль, 2.42 мл, 2.0 экв.). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали 30 минут, затем

добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 M, 9.0 мл, 2экв.). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали 30 минут. Ледяную баню убирали. Смесь охлаждали до -78°C . Наконец, в полученную смесь добавляли по каплям раствор соединения **23-5** (5 г, 11.25 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час. Реакцию гасили, добавляя 20 мл воды в реакционный раствор, и затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~45%), получая соединение **23-6**. MS $m/z = 561.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез интермедиата 23-7

Соединение **23-6** (2.9 г, 5.17 ммоль, 1 экв.) и *N,N*-диметилформамид диметилацеталь (1.85 г, 15.52 ммоль, 2.06 мл, 3 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при комнатной температуре (20°C) 24 часа, и затем охлаждали до 0°C . Наконец, в полученную смесь добавляли эфират трехфтористого бора (734.25 мг, 5.17 ммоль, 636.26 мкл, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~40%), получая соединение **23-7**. MS $m/z = 593.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 7: Синтез интермедиата 23-8

Соединение **23-7** (635 мг, 1.11 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и затем добавляли по каплям три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 1.11 мл, 1экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час. Реакцию гасили добавлением 1 мл 1 M соляной кислоты, затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и 50 мл этилацетата. Смесь перемешивали 5 минут. Органическую фазу отделяли и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **23-8**. MS

$m/z = 573.2 [M+H]^+$.

Стадия 8: Синтез интермедиата 23-9

Соединение **23-8** (630 мг, 1.1 ммоль, 1 экв.) и 2-метилтиомочевины моносульфат (621.31 мг, 3.30 ммоль, 3 экв.) добавляли в безводный этанол (10 мл), затем добавляли карбонат натрия (233.24 мг, 2.2 ммоль, 2 экв.). Результирующий реакционный раствор помещали на масляную баню (60°C) и проводили реакцию при перемешивании 18 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. В полученный остаток добавляли 5 мл воды и 50 мл этилацетата. Смесь доводили до pH ~6-7 добавлением 2M раствора соляной кислоты. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления осушителя. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, получая соединение **23-9**. MS $m/z = 613.2 [M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез интермедиата 23-10

Соединение **23-9** (541 мг, 883.63 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл), затем добавляли PhNTf₂ (473.19 мг, 1.32 ммоль, 1.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (342.38 мг, 2.65 ммоль, 461.43 мкл, 3 экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре (20°C) 1.5 часа. Реакционный раствор разводили добавлением 100 мл этилацетата, затем реакционную смесь промывали водой (10 мл×3) и 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~10%), получая соединение **23-10**. MS $m/z = 745.3 [M+H]^+$.

Стадия 10: Синтез интермедиата 23-11

Соединение **23-10** (240 мг, 322.27 мкмоль, 1 экв.) и соединение **1-1A** (82.1 мг, 386.72 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (3 мл), и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (124.95 мг, 966.80 мкмоль, 168.40 мкл, 3 экв.). Результирующий реакционный раствор помещали на масляную баню (100°C) и перемешивали 1 час. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~35%), получая соединение **23-11**. MS $m/z = 807.4 [M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез интермедиата 23-12

Соединение **23-11** (210 мг, 260.27 мкмоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (105.67 мг, 520.49 мкмоль, 85% чистота, 2экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~45%), получая соединение **23-12**. MS $m/z = 839.3 [M+H]^+$.

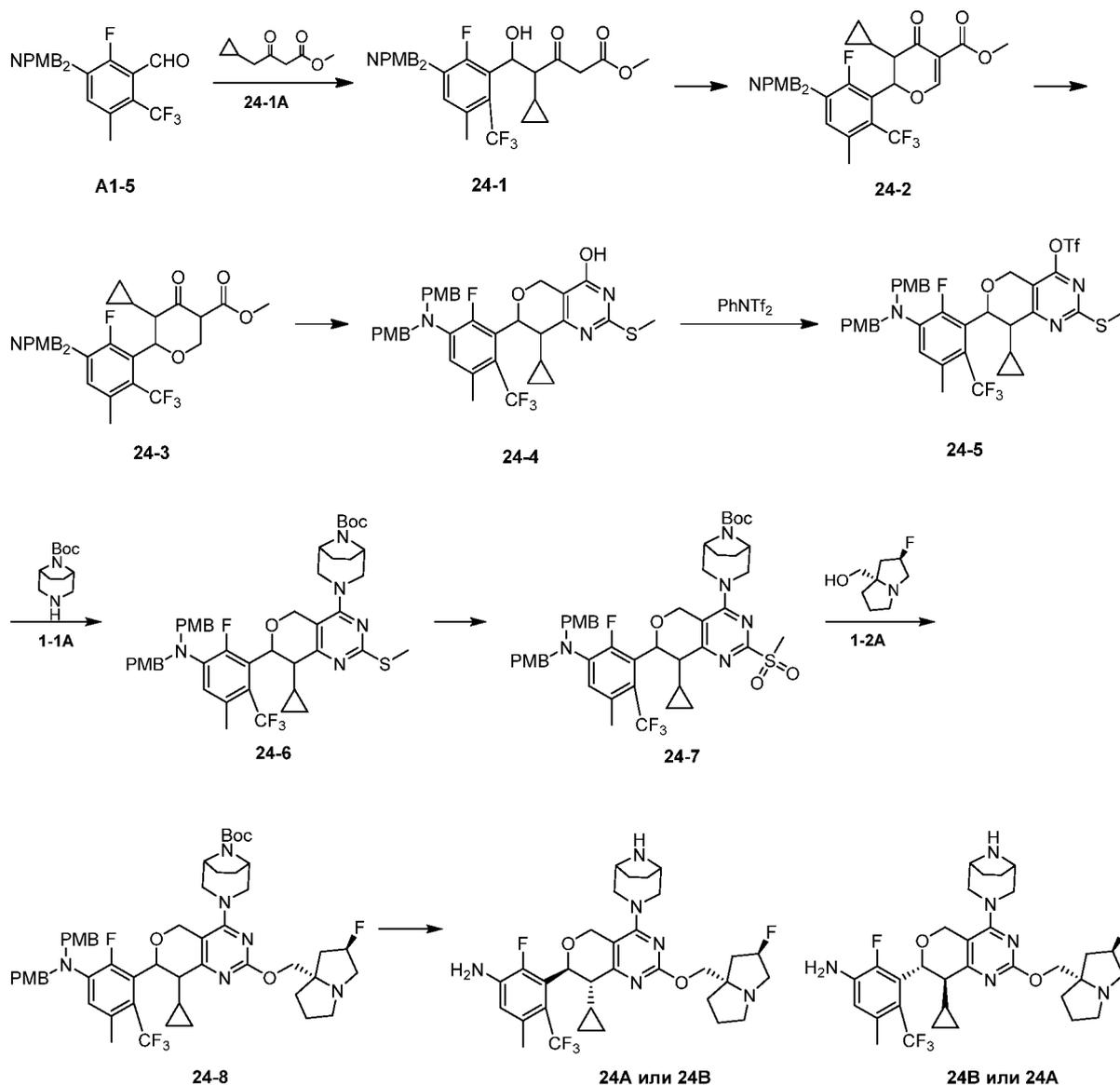
Стадия 12: Синтез интермедиата 23-13

Соединение **1-2A** (121.83 мг, 765.26 мкмоль, 3экв.) и трет-бутоксид натрия (49.03 мг, 510.17 мкмоль, 2экв.) добавляли в тетрагидрофуран (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час и затем добавляли раствор соединения **23-12** (214 мг, 255.09 мкмоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. В полученный остаток добавляли 30 мл этилацетата и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь перемешивали до прозрачности. Органическую фазу отделяли и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан = 0~10%), получая соединение **23-13**. MS $m/z = 918.2 [M+H]^+$.

Стадия 13: Синтез соединения 23 формиат

Соединение **23-13** (194 мг, 221.32 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 55°C в течение 15 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. В полученный остаток добавляли 300 мг карбоната натрия и 5 мл этилацетата. Смесь перемешивали 20 минут и фильтровали. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии: (условия разделения: колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая соединение **23 формиат**. MS $m/z = 578.4 [M+H]^+$.

Пример 24



Стадия 1: Синтез интермедиата 24-1

Гидрид натрия (866.75 мг, 21.67 ммоль, 60% чистота, 2 экв.) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота и затем медленно добавляли по каплям соединение **24-1A** (3.38 г, 21.67 ммоль, 2 экв.). После окончания добавления реакцию перемешивали 30 минут и добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 8.67 мл, 2 экв.). После окончания добавления реакцию перемешивали 30 минут. Ледяную баню убрали. Смесь охлаждали до -78°C. Наконец, в полученную смесь добавляли по каплям раствор соединения **A1-5** (5 г, 10.84 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час. Реакцию гасили, добавляя 30 мл воды в реакционный раствор, затем реакционную смесь экстрагировали

этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли и упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~45%), получая соединение **24-1**. MS $m/z = 640.1 [M+Na]^+$.

Стадия 2: Синтез интермедиата 24-2

Соединение **24-1** (6.50 г, 10.52 ммоль, 1 экв.) и N,N-диметилформаид диметилацеталь (3.76 г, 31.57 ммоль, 4.19 мл, 3 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при комнатной температуре (20°C) 24 часа и затем охлаждали до 0°C. Наконец, в полученную смесь добавляли эфират трехфтористого бора (1.49 г, 10.52 ммоль, 1.30 мл, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 20°C в течение 4 часов. Реакцию гасили, добавляя в реакционный раствор 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~45%), получая соединение **24-2**. MS $m/z = 628.2 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез интермедиата 24-3

Соединение **24-2** (5.0 г, 7.97 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота, затем добавляли по каплям три-втор-бутиллитий боргидрид (1 M, 7.97 мл, 1 экв.). После окончания добавления полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час. Реакцию гасили добавлением 10 мл 1M раствора соляной кислоты и затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяли и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **24-3**. MS $m/z = 630.2 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез интермедиата 24-4

Соединение **24-3** (2.93 г, 4.65 ммоль, 1 экв.) и 2-метилтиомочевины моносульфат (2.63 г, 13.96 ммоль, 3 экв.) добавляли в безводный этанол (10 мл), затем добавляли

карбонат натрия (986.43 мг, 9.31 ммоль, 2 экв.). Результирующий реакционный раствор помещали на масляную баню (60°C) и перемешивали при перемешивании 18 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. В полученный остаток добавляли 15 мл воды и 80 мл этилацетата. Смесь доводили до pH ~6-7 добавлением 2М соляной кислоты. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления осушителя. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт соединения **24-4**. MS m/z = 670.2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез интермедиата 24-5

Соединение **24-4** (3.15 г, 4.70 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл), затем добавляли соединение PhNTf₂ (2.52 г, 7.06 ммоль, 1.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1.82 г, 14.11 ммоль, 2.46 мл, 3 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре (20 °C) 2 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **24-5**. MS m/z = 802.2 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез интермедиата 24-6

Соединение **24-5** (3.15 г, 4.70 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл), затем добавляли соединение **1-1A** (2.52 г, 7.06 ммоль, 1.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1.82 г, 14.11 ммоль, 2.46 мл, 3 экв.). Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре (20°C) 2 часа. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~15%), получая соединение **24-6**. MS m/z = 864.3 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез интермедиата 24-7

Соединение **24-6** (160 мг, 185.19 мкмоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (75.19 мг, 370.37 мкмоль, 85% чистота, 2 экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 15 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~25%), получая соединение **24-7**. MS m/z = 896.3

[M+H]⁺.

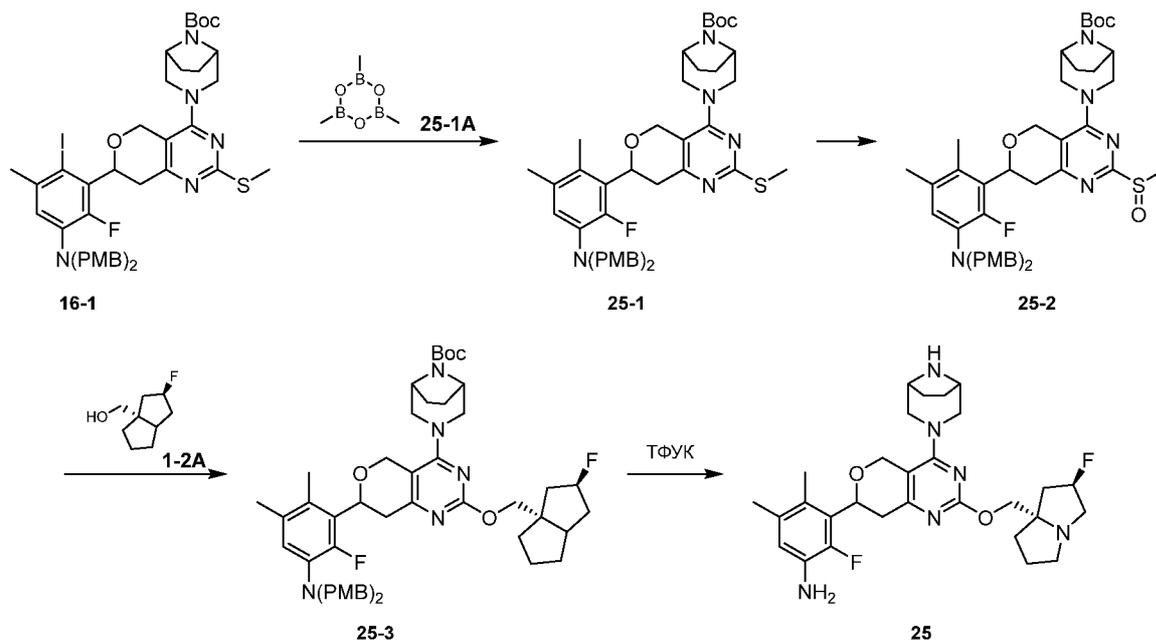
Стадия 8: Синтез интермедиата 24-8

Соединение **1-2A** (35.89 мг, 225.45 мкмоль, 2 экв.) и трет-бутоксид натрия (21.67 мг, 225.45 мкмоль, 2 экв.) добавляли в тетрагидрофуран (1 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании 1 час, затем добавляли раствор соединения **24-7** (101 мг, 112.72 мкмоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~65%), получая соединение **24-8**. MS m/z = 975.4 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез гидрохлорида соединения 24A и соединение 24B

Соединение **24-8** (94 мг, 96.40 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 25°C в течение 1 час. Смесь упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии: (условия разделения: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 5%-35%, 10 мин), и затем проводили хиральную хроматографию со следующими условиями разделения: (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% водный аммиак этанол]; (этанол)%: 45%-45%) время удерживания Rt = 2.034 мин, получая соединение **24B**. MS m/z = 635.9 [M+H]⁺. Дополнительный изомер (время удерживания Rt = 2.469 мин) дополнительно выделяли методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующих условиях: (колонка: Welch Xtimate C18 100*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 10%-40%, 8 мин). Добавляли 0.5 мл раствора HCl/1,4-диоксан, получая гидрохлорид соединения **24A**. MS m/z = 635.8 [M+H]⁺.

Пример 25



Стадия 1: Синтез интермедиата 25-1

Соединение **16-1** (00 мг, 113.40 мкмоль, 1 экв.), соединение **25-1A** (42.71 мг, 170.10 мкмоль, 47.56 мкл, 50%-ный раствор в ТГФ, 1.5 экв.) и карбонат калия (31.35 мг, 226.80 мкмоль, 2 экв.) добавляли в смесь диоксан (2 мл)/вода (0.4 мл) и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (16.60 мг, 22.68 мкмоль, 0.2 экв.). Результирующий реакционный раствор продували азотом, нагревали до 95°C и перемешивали 15 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~30%), получая соединение **25-1**.

Стадия 2: Синтез интермедиата 25-2

Соединение **25-1** (72 мг, 93.51 мкмоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (18.98 мг, 93.51 мкмоль, 85% чистота, 1 экв.). Результирующий реакционный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали, получая соединение **25-2**. MS m/z = 786.3 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез интермедиата 25-3

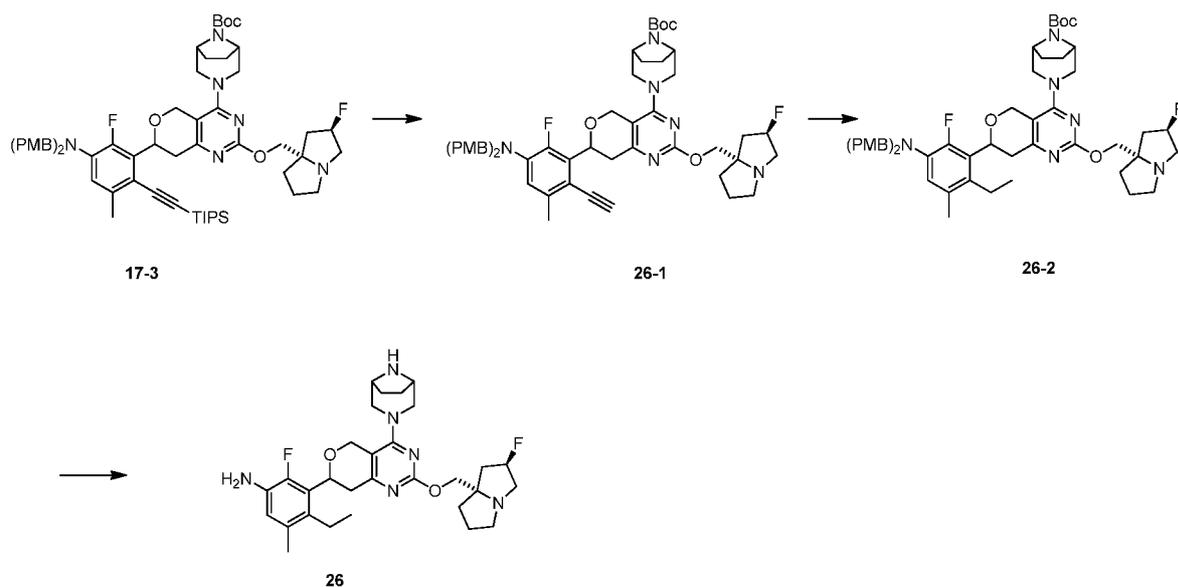
Соединение **1-2A** (45.57 мг, 286.27 мкмоль, 3 экв.), трет-бутоксид натрия (18.34 мг, 190.85 мкмоль, 2 экв.) и соединение **25-2** (75 мг, 95.42 мкмоль, 1 экв.) добавляли в толуол (2 мл). Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 15°C в течение 2 часов. Реакционный раствор разводили добавлением 30 мл

этилацетата, затем реакционную смесь промывали 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан = 0~5%), получая соединение **25-3**. MS $m/z = 881.9 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез гидрохлорида интермедиата **25**

Соединение **25-3** (71 мг, 80.58 мкмоль, 1 экв.) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл), и полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при перемешивании при 50°C в течение 5 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: колонка: Xtimate C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10мин), получая гидрохлорид соединения **25**, MS $m/z = 541.3 [M+H]^+$.

Пример 26



Стадия 1: Получение интермедиата **26-1**

В раствор **17-3** (420 мг, 0.40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли тетраметиламмония фторид (150 мг, 1.61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов, и затем разводили добавлением 50 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая **26-1**. MS $m/z: 891.6 [M+1]^+$.

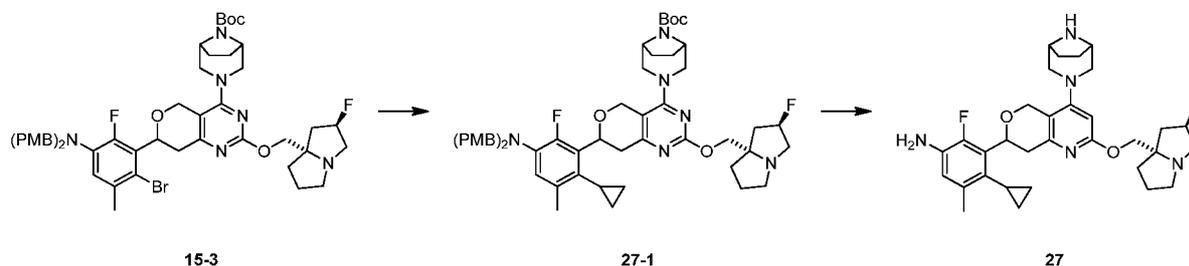
Стадия 2: Получение интермедиата 26-2

В раствор **26-1** (250 мг, 280.57 мкмоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (20 мг, 10% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа под давлением водорода 15 фунт/кв.дюйм. Смесь фильтровали. Фильтрат упаривали, получая **26-2**. MS m/z: 895.6 [M+1]⁺.

Стадия 3: Получение гидрохлорида соединения 26

В раствор **26-2** (220 мг, 245.79 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 20 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **26**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6.71 (д, J=9.0 Гц, 1H), 5.48 - 5.19 (м, 2H), 4.74 - 4.59 (м, 3H), 4.31 - 4.14 (м, 3H), 3.97 - 3.52 (м, 4H), 3.48 - 3.37 (м, 2H), 3.30 - 3.06 (м, 3H), 2.92 - 2.63 (м, 3H), 2.45 - 2.27 (м, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.22 - 1.84 (м, 8H), 1.12 (т, J=7.4 Гц, 3H). MS m/z: 555.2 [M+1]⁺.

Пример 27



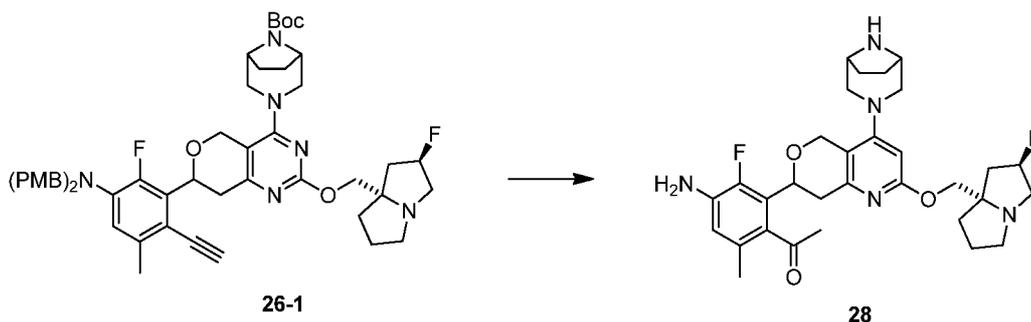
Стадия 1: Получение интермедиата 27-1

15-3 (200 мг, 0.212 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (92 мг, 1.059 ммоль) добавляли в смесь 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл), и затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (20 мг) и карбонат натрия (45 мг, 0.425 ммоль). Атмосферу в колбе заменяли на азот три раза. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол = 10:1), получая **27-1**. MS m/z: 907.6 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение гидрохлорида соединения 27

В раствор **27-1** (60 мг, 0.066 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа и упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% соляной кислоты)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 1%-30%, 10 мин), получая гидрохлорид соединения **27**. MS m/z: 565.5 [M+H]⁺.

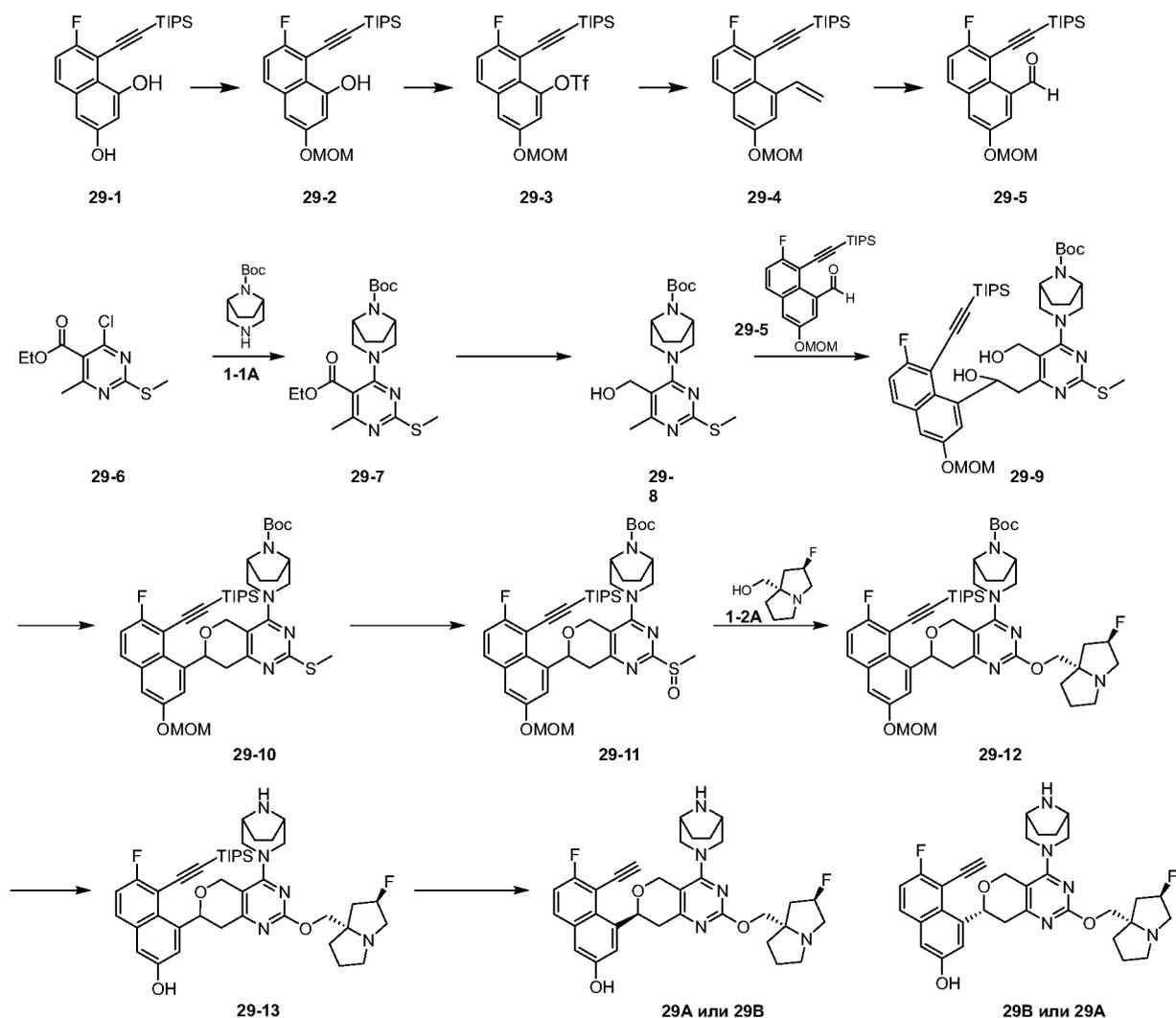
Пример 28



Стадия 1: Получение трифторацетата соединения 28

В раствор **26-1** (50 мг, 56.11 мкмоль) в дихлорметане (0.5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 100*40мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; (ацетонитрил)%: 0%-30%, 8 мин), получая трифторацетат соединения **28**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6.69 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.69 - 5.15 (м, 2H), 4.75- 4.71 (м, 2H), 4.60 - 4.36 (м, 4H), 4.22 - 3.96 (м, 3H), 3.95 - 3.65 (м, 5H), 3.53 - 3.42 (м, 1H), 3.21 - 3.11 (м, 1H), 3.07 - 2.97 (м, 1H), 2.75 - 2.55 (м, 2H), 2.45 (с, 3H), 2.43 - 2.25 (м, 4H), 2.20 - 1.96 (м, 7H).

Пример 29



Стадия 1: Синтез интермедиата 29-2

Соединение **29-1** (50 г, 139.46 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (500 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтилендиамин (54.07 г, 418.39 ммоль, 72.87 мл, 3 экв.). Смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли по каплям хлорметилметилловый эфир (15.59 г, 193.64 ммоль, 14.71 мл, 1.39 экв.). Смесь медленно нагревали до 18°С в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в 500 мл ледяной воды. Смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл*2). Органические фазы объединяли и затем промывали последовательно 500 мл насыщенного раствора карбоната натрия, 500 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 500 мл полунасыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~50%), получая соединение **29-2**. MS m/z = 403.2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез интермедиата 29-3

Соединение **29-2** (36 г, 89.42 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтилендиамин (34.67 г, 268.27 ммоль, 46.73 мл, 3 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (360 мл). Смесь охлаждали до -40°C. Ангидрид трифторметансульфокислоты (37.85 г, 134.14 ммоль, 22.13 мл, 1.5 экв.) добавляли по каплям. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции 1 час. Реакционный раствор выливали в 300 мл ледяной воды. Слои разделяли и экстрагировали. Органическую фазу промывали последовательно 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~30%), получая соединение **29-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.71 (дд, J = 5.2, 9.2 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.36 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.33 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 5.28 (с, 2H), 3.53 (с, 3H), 1.28 - 1.18 (м, 21H).

Стадия 3: Синтез интермедиата 29-4

Соединение **29-3** (34 г, 63.59 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (340 мл), и добавляли винилтрибутилстаннан (42.03 г, 132.55 ммоль, 38.56 мл, 2.08 экв.) и хлорид лития (10.78 г, 254.38 ммоль, 5.21 мл, 4 экв.). Атмосферу в колбе заменяли на азот три раза и добавляли бис(трифенилфосфин)палладий хлорид (4.46 г, 6.36 ммоль, 0.1 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь выдерживали для прохождения реакции при 30°C в течение 20 часов. В реакционный раствор добавляли 300 мл 20%-ного водного раствора KF и 300 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь перемешивали 20 минут и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл*4). Водную фазу удаляли. Органическую фазу промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 20%), получая соединение **29-4**. MS m/z = 413.3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез интермедиата 29-5

Соединение **29-4** (20 г, 48.47 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (200 мл) и воду (50 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли периодат натрия (31.10 г, 145.42 ммоль, 8.06 мл, 3 экв.) и тетраоксид осмия (1.5 г, 5.90 ммоль, 306.12 мкл, 1.22 экв.). Смесь медленно нагревали до 18°C и перемешивали 1 час. Реакционный

раствор выливали в 300 мл 10%-ного раствора тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Органическую фазу промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 20%), получая соединение **29-5**. MS $m/z = 415.3 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез интермедиата 29-7

В раствор соединения **29-6** (1 г, 4.05 ммоль) и **1-1A** (1.03 г, 4.86 ммоль) в дихлорметане добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.05 г, 8.11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C). В реакционный раствор добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (50 мл). Смесь перемешивали 5 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (этилацетат/петролейный эфир = 20%), получая соединение **29-7**. MS $m/z = 423.1 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез интермедиата 29-8

В раствор соединения **29-7** (0.6 г, 1.42 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли порциями алюмогидрид лития (0.1 г, 2.84 ммоль) при 0°C (на бане с ледяной водой) в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли нагреваться естественным образом до 25°C и перемешивали 2 часа. В реакционный раствор добавляли по каплям последовательно воду (0.1 г), 15%-ный водный раствор гидроксида натрия (0.1 г) и воду (0.3 г). Смесь перемешивали 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **29-8**. MS $m/z = 381.1 [M+H]^+$.

Стадия 7: Синтез интермедиата 29-9

В раствор соединения **29-8** (0.5 г, 1.33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям диизопропиламид лития (1.51 мл, 3.02 ммоль, 2 M) при -65°C (баня сухой лед - этилацетат) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут, добавляли по каплям раствор соединения **29-5** (0.5 г, 1.51 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться естественным образом до 25°C. В реакционный раствор добавляли 0.1 M водный раствор соляной кислоты (15 мл) и этилацетат (20 мл). Смесь перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток

очищали на системе хроматографической очистки (этилацетат/петролейный эфир = 20%), получая соединение **29-9**. MS $m/z = 795.4 [M+H]^+$.

Стадия 8: Синтез интермедиата 29-10

В раствор соединения **29-9** (0.51 г, 641.44 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 564.47 мкл) при -65°C (баня сухой лед - этилацетат) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут, добавляли по каплям раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (183.43 мг, 962.16 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться естественным образом до 25°C и перемешивали 2 часа. Реакцию гасили, добавляя в реакционный раствор 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и затем добавляли 50 мл этилацетата для экстракции. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на системе хроматографической очистки (этилацетат/петролейный эфир = 30%), получая соединение **29-10**. MS $m/z = 777.4 [M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез интермедиата 29-11

В раствор соединения **29-10** (45 мг, 57.91 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (14.11 мг, 69.49 мкмоль, 85% чистота). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) 2 часа. В реакционный раствор добавляли 2 мл насыщенного раствора бикарбонат натрия, 2 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия и 5 мл дихлорметана. Смесь перемешивали 5 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 20%), получая соединение **29-11**. MS $m/z = 793.4 [M+H]^+$.

Стадия 10: Синтез интермедиата 29-12

В раствор соединения **1-2A** (32.12 мг, 201.76 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (19.39 мг, 201.76 мкмоль) при 0°C (на бане с ледяной водой) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут, добавляли соединение **29-11** (40 мг, 50.44 мкмоль). Полученную смесь оставляли нагреваться естественным образом до 25°C и перемешивали 2 часа. Реакционный раствор доводили до pH примерно 6 добавлением 0.5 М раствора соляной кислоты. Добавляли 5 мл этилацетата и 2 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и полученную

смесь перемешивали 5 минут. Водную фазу удаляли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая соединение **29-12**. MS $m/z = 888.5 [M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез интермедиата 29-13

В раствор соединения **29-12** (45 мг, 50.67 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4 М, 126.67 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) 2 часа. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая трифторацетат соединения **29-13**. MS $m/z = 744.4 [M+H]^+$.

Стадия 12: Синтез соединения 29А и соединения 29В

В раствор соединения **29-13** (40 мг, трифторацетат) в ДМФА (1 мл) добавляли фторид цезия (40.83 мг, 268.82 мкмоль) и карбонат калия (22.29 мг, 161.29 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) 2 часа. Реакционный раствор фильтровали, и промывали 5 мл метанола. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0.025% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 10%-40%, 8 мин), и затем проводили хиральную хроматографию (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% водный аммиак метанол]; метанол %: 40%-40%, 12 мин), получая соединение **29А** ($R_t = 1.386$ мин) и соединение **29В** ($R_t = 2.079$ мин). MS $m/z = 588.3 [M+H]^+$.

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 1. Расходные материалы и приборы

| Название | Производитель | Номер |
|---|---------------|-----------|
| HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо кислота) pH 7.3 | Thermo Fisher | BP299-500 |
| Хлорид натрия | Promega | V4221 |

| | | |
|---|----------------|-----------|
| ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) | EMD Millipore | 324506 |
| Tween 20 | Bole | 1706531 |
| Хлорид магния | MP Biomedicine | 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 |
| Tb-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 .

b. 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 IC_{50} для тестируемых соединений.

5. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Значения IC₅₀ соединений в ингибировании KRAS^{G12D} киназы

| Соединение | KRAS ^{G12D} IC ₅₀ (нМ) |
|--------------------------|--|
| Соединение 1 гидрохлорид | 2.5 |
| Соединение 2 гидрохлорид | 23 |
| Соединение 3 гидрохлорид | 425 |
| Соединение 5 гидрохлорид | 12.7 |
| Соединение 6 гидрохлорид | 30 |
| Соединение 7 гидрохлорид | 0.1 |
| Соединение 8 гидрохлорид | 78.3 |
| Соединение 9 | 1.1 |
| Соединение 10 формиат | 3.3 |

Заключение по результатам тестирования: 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 многопротоковом анализаторе: возбуждение: 320нм, испускание: 615нм, 665нм;

8). Вычисляли значение IC_{50} для тестируемого соединения.

3. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Значения IC_{50} для соединения в ингибировании p-ERK в клетках AGS

| Соединение | AGS p-ERK IC_{50} (нМ) |
|--------------------------|--------------------------|
| Соединение 1 гидрохлорид | 45 |

Заключение по результатам тестирования: Соединение по настоящему изобретению оказывает 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 многопротоковом анализаторе: возбуждение: 320нм, испускание: 615нм, 665нм;

7). Вычисляли значение IC_{50} для тестируемых соединений.

3. Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Значения IC_{50} для соединений в ингибировании p-ERK в клетках GP2D

| Соединение | GP2D p-ERK IC_{50} (нМ) |
|----------------------------|---------------------------|
| Соединение 1 гидрохлорид | 0.8 |
| Соединение 7 гидрохлорид | 1.1 |
| Соединение 8 гидрохлорид | 78 |
| Соединение 11А гидрохлорид | 3.4 |
| Соединение 11В гидрохлорид | 75.9 |
| Соединение 12 формиат | 20.9 |
| Соединение 14 гидрохлорид | 5.2 |
| Соединение 15 гидрохлорид | 8.4 |
| Соединение 16 гидрохлорид | 2.9 |

| | |
|---------------------------|-------|
| Соединение 17 | 27.1 |
| Соединение 18 | 66.4 |
| Соединение 19 гидрохлорид | 17.5 |
| Соединение 20В | 1.3 |
| Соединение 21 гидрохлорид | 2.6 |
| Соединение 22 гидрохлорид | 2.7 |
| Соединение 23 формиат | 23.4 |
| Соединение 25 гидрохлорид | 96.4 |
| Соединение 26 гидрохлорид | 18.8 |
| Соединение 27 гидрохлорид | 118.3 |

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

Пример теста 4. Тестирование ингибирования p-ERK в клетках PANC0403

1. Материалы для проведения тестирования:

Клетки PANC0403 покупали у Nanjing Kebai; среду RPMI-1640 покупали у Biological Industries; эмбриональную телячью сыворотку покупали у Biosera; и Advanced Phospho-ERK1/2 (THR202/TYR204) KIT покупали у Cisbio.

5. Состав набора Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT показан в Таблице 5.

Таблица 5

| Название компонента | Температура хранения |
|--|----------------------------|
| Advanced PhosphoERK1/2 Eu Cryptate антитело | $\leq -16^{\circ}\text{C}$ |
| Advanced PhosphoERK1/2 d2 антитело | $\leq -16^{\circ}\text{C}$ |
| Блокирующий реагент (стоковый раствор 100X) | $\leq -16^{\circ}\text{C}$ |
| Лизирующий буфер # 1 (стоковый раствор 4X) | $\leq -16^{\circ}\text{C}$ |
| Буфер для детектирования (готовый к использованию) | $\leq -16^{\circ}\text{C}$ |

2. Процесс тестирования:

1) Клетки PANC0403 инокулировали в прозрачный 96-луночный планшет для культур клеток, и в каждой лунке содержалось 80мкл суспензии клеток и 10000 клеток PANC0403. Планшет для культур клеток инкубировали в инкубаторе с содержанием

диоксида углерода при 37°C в течение ночи;

2) Тестируемое соединение разводили до 2 мМ как первой концентрации в 100% ДМСО, и затем проводили серийные 5-кратные разведения до 8 концентраций с помощью пипетки, т.е. от 2 мМ до 25.6 нМ. Отбирали 2 мкл соединения и добавляли в 78 мкл голодной 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; в этот момент концентрация соединения составляла от 10 мкМ до 0.128 нМ, и концентрация ДМСО составляла 0.5%;

3) После окончания инкубирования отбрасывали клеточный супернатант. Добавляли в каждую лунку 50 мкл 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 в течение ночи;

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

3. Анализ полученных данных:

Использовали формулу $(\text{Образец} - \text{Мин}) / (\text{Макс} - \text{Мин}) * 100\%$ для пересчета полученных данных в значение коэффициента ингибирования, и значение IC₅₀ можно получить построением кривой по четырем параметрам (режим "log(ингибитор) vs. ответ -- Переменный коэффициент наклона" в GraphPad Prism).

Макс лунка: Результат в лунке с положительным контролем – это результат в лунке с 1X лизатом.

Мин лунка: Результат в лунке с отрицательным контролем – это результат в лунке с клеточным лизатом в 0.5% растворе клеточных стенок в ДМСО.

4. Результаты исследования

Полученный результат показан в Таблице 6.

Таблица 6. Значение IC₅₀ для соединений в ингибировании p-ERK в клетках PANC0403

| Соединение | PANC0403 p-ERK IC ₅₀ (нМ) |
|----------------|--------------------------------------|
| Соединение 29В | 574.2 |

Заключение по результатам тестирования: Соединение по настоящему изобретению оказывает значительное ингибирующее действие на p-ERK в клетках PANC0403.

Пример теста 5. 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 8. 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.

Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Значения IC₅₀ для соединений в тесте ингибирования KRAS^{G12D} клеток

| Соединение | KRAS ^{G12D} AsPC-1 IC ₅₀ (нМ) | KRAS ^{G12D} GP2D IC ₅₀ (нМ) |
|--------------------------|---|---|
| Соединение 1 гидрохлорид | 315 | 37 |
| Соединение 2 гидрохлорид | 1865 | 332 |

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

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

Цель

Определяли степень связывания соединения с белками крови в плазме мышей CD-1, крыс линии Sprague-Dawley, собак породы бигль, яванских макак и человека методом равновесного диализа.

Методика проведения теста

Из плазмы крови перечисленных выше пяти видов готовили образцы плазмы с концентрацией соединения 2 мкМ. Образцы плазмы помещали в 96-луночный прибор для проведения быстрого равновесного диализа и проводили диализ против фосфатно-солевого буфера при 37 ± 1 °С в течение 4 часов. В данном исследовании в качестве контрольного соединения использовали варфарин. Концентрацию аналитов в плазме и диализном буфере определяли методом LC-MS/MS.

Результаты исследования

Доля несвязанного (%) соединения 1 гидрохлорида при тестируемой концентрации 2 мкМ показана ниже в Таблице 10.

Таблица 10. Результат исследования РРВ

| Соединение | Несвязанный РРВ Н/С/Д/Р/М |
|--------------------------|---------------------------|
| Соединение 1 гидрохлорид | 7.0/6.3/5.2/3.0/2.7 |

Коэффициент извлечения (%) соединения 1 в приборе для диализа составил 82.4-109.5, что соответствует требованиям данного метода к коэффициенту извлечения и стабильности.

Результаты исследования

Соединение по настоящему изобретению показало высокую концентрацию свободной формы в плазме крови перечисленных выше пяти видов при тестируемой концентрации 2 мкМ.

Пример теста 7. Исследование фармакокинетики при пероральном и внутривенном введении тестируемых соединений мышам CD-1

Цель

Определить параметры фармакокинетики при пероральном и внутривенном введении соединений мышам CD-1.

Этапы исследования

Тестируемое соединение смешивали с 5% ДМСО+95% (10%HP-β-CD) водным раствором. Смесь интенсивно перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали в ультразвуковой бане, получая прозрачный раствор с концентрацией 0.5 мг/мл (для внутривенного введения) или прозрачный раствор с концентрацией 3 мг/мл (для перорального введения). Полученный прозрачный раствор фильтровали через микропористую мембрану перед использованием. Отбирали самцов SD мышей возрастом от 7 до 10 недель, вводили тестируемое соединение внутривенно в дозировке примерно 2 мг/кг, и вводили тестируемое соединение перорально в дозировке примерно 30 мг/кг. 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).

Результаты исследования

Полученные результаты приведены в Таблицах 11 и 12.

Таблица 11. Параметры фармакокинетики при внутривенном (IV) введении

| Тестируемый образец | Соединение 1 гидрохлорид | Соединение 11А гидрохлорид | Соединение 20В |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| Дозировка (мг/кг) | 1.82 | 2.14 | 2.04 |
| C ₀ (нМ) | 1400 | 1593 | 449 |
| T _{1/2} (ч) | 23.1 | 15.6 | 11.2 |
| V _d (л/кг) | 148 | 56.2 | 97.2 |
| Cl (мл/кг/мин) | 106 | 62.8 | 138 |
| AUC _{0-посл} (нМ.ч) | 353 | 690 | 371 |

Таблица 12. Параметры фармакокинетики при пероральном (PO) введении

| Тестируемый образец | Соединение 1 гидрохлорид | Соединение 11А гидрохлорид | Соединение 20В |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| Дозировка (мг/кг) | 29.3 | 30.3 | 30.3 |

| | | | |
|-----------------------------|-------|-------|------|
| C _{макс} (нМ) | 228 | 617 | 2095 |
| T _{макс} | 4.5 | 2 | 1.5 |
| T _{1/2} (ч) | ND | 8 | 14.4 |
| AUC _{0-inf} (нМ.ч) | 1350 | 2403 | 4710 |
| | | | |
| F | 25.5% | 23.2% | 85% |

Заключение по результатам исследования

Соединения по настоящему изобретению имеют хорошую пероральную биодоступность.

Пример теста 8. Исследование фармакодинамики *in vivo*

Методика проведения теста:

Создавали безтимусную мышиную модель Balb/c подкожного опухолевого трансплантата 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 четвертой G4 вводили соединение 1 гидрохлорид, дозировка и протокол введения показаны в Таблице 13.

Таблица 13. 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*20 |
| G2 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | 3 | 0.3 | 10 | PO,BID*20 |
| G3 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | 10 | 1 | 10 | PO,BID*20 |
| G4 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | 30 | 3.0 | 10 | PO,BID*20 |

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:

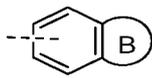
Соединение 1 гидрохлорид оказывает существенное ингибирующее действие в мышинной ксенографической модели рака толстой кишки человека GP2D. После 20 дней введения степень ингибирования объема опухоли TGI (%) во второй группе G2 (3 мг/кг, PO, BID) составила 19.4% на 20-й день; степень ингибирования объема опухоли TGI (%) в третьей группе G3 (10 мг/кг, PO, BID) и в четвертой группе G4 (30 мг/кг, PO, BID) составила 53.9% и 83.7% на 20-й день, соответственно; подробные результаты приведены в Таблице 14.

Таблица 14. 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*20 | н.д. | н.д. |
| G2 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | PO,BID*20 | 3 | 19.4 |
| G3 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | PO,BID*20 | 10 | 53.9 |
| G4 | 6 | Соединение 1 гидрохлорид | PO,BID*20 | 30 | 83.7 |

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

Заключение по результатам исследования: В аспекте эффективности *in vivo*, соединение по настоящему изобретению демонстрирует хорошее ингибирующее действие на опухоль в линии клеток GP2D, и наблюдается выраженная зависимость эффекта от дозы.

гетероциклоалкил и  обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил и C₃₋₅ циклоалкил обязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

структурный фрагмент  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил;

структурный фрагмент  представляет собой C₃₋₅ циклоалкил;

структурный фрагмент  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил;

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

p выбран из 0, 1 и 2;

q выбран из 1, 2 и 3;

r выбран из 1 и 2;

s выбран из 1, 2 и 3;

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

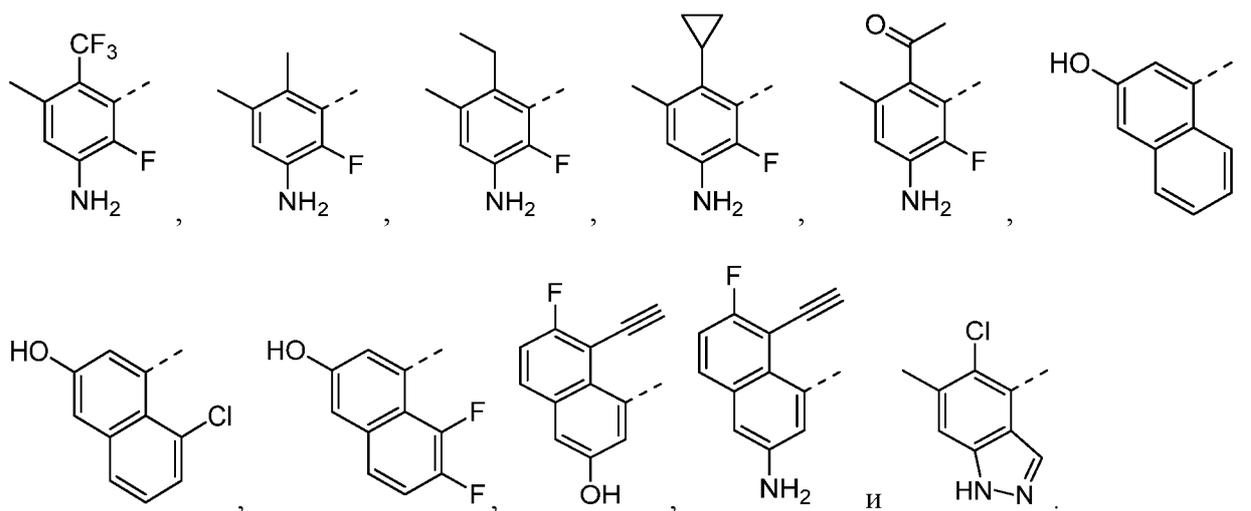
R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинила, C₂₋₃ алкенила, -C(=O)C₁₋₃ алкила и C₃₋₅ циклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₃ алкинил, C₂₋₃ алкенил, -C(=O)C₁₋₃ алкил и C₃₋₅ циклоалкил обязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R;

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

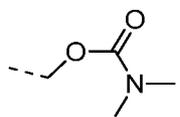
R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и I.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a.

3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из H и CH₃.

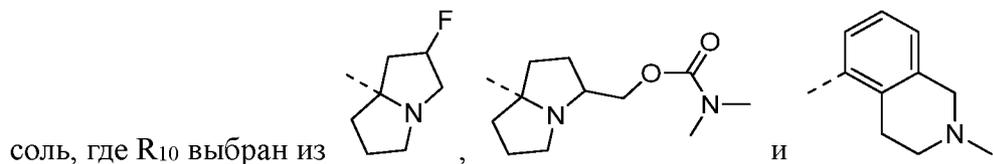


9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_c каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃ и



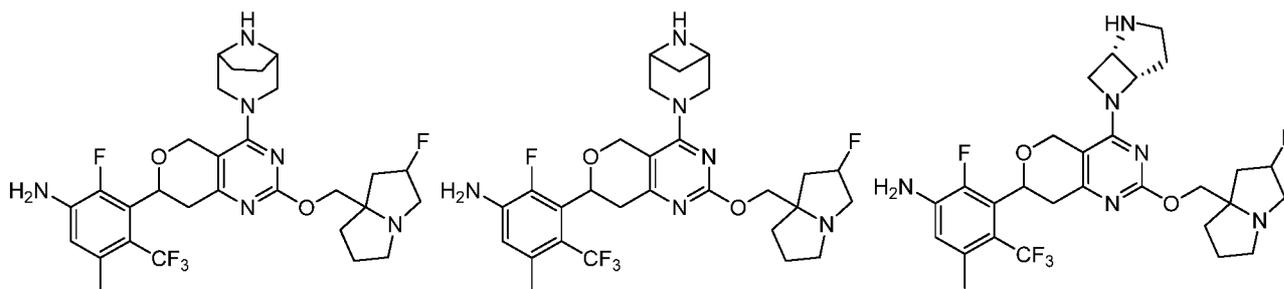
10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} выбран из тетрагидропирролила, гексагидро-1H-пирролизинила и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, где тетрагидропирролил, гексагидро-1H-пирролизинил и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_c .

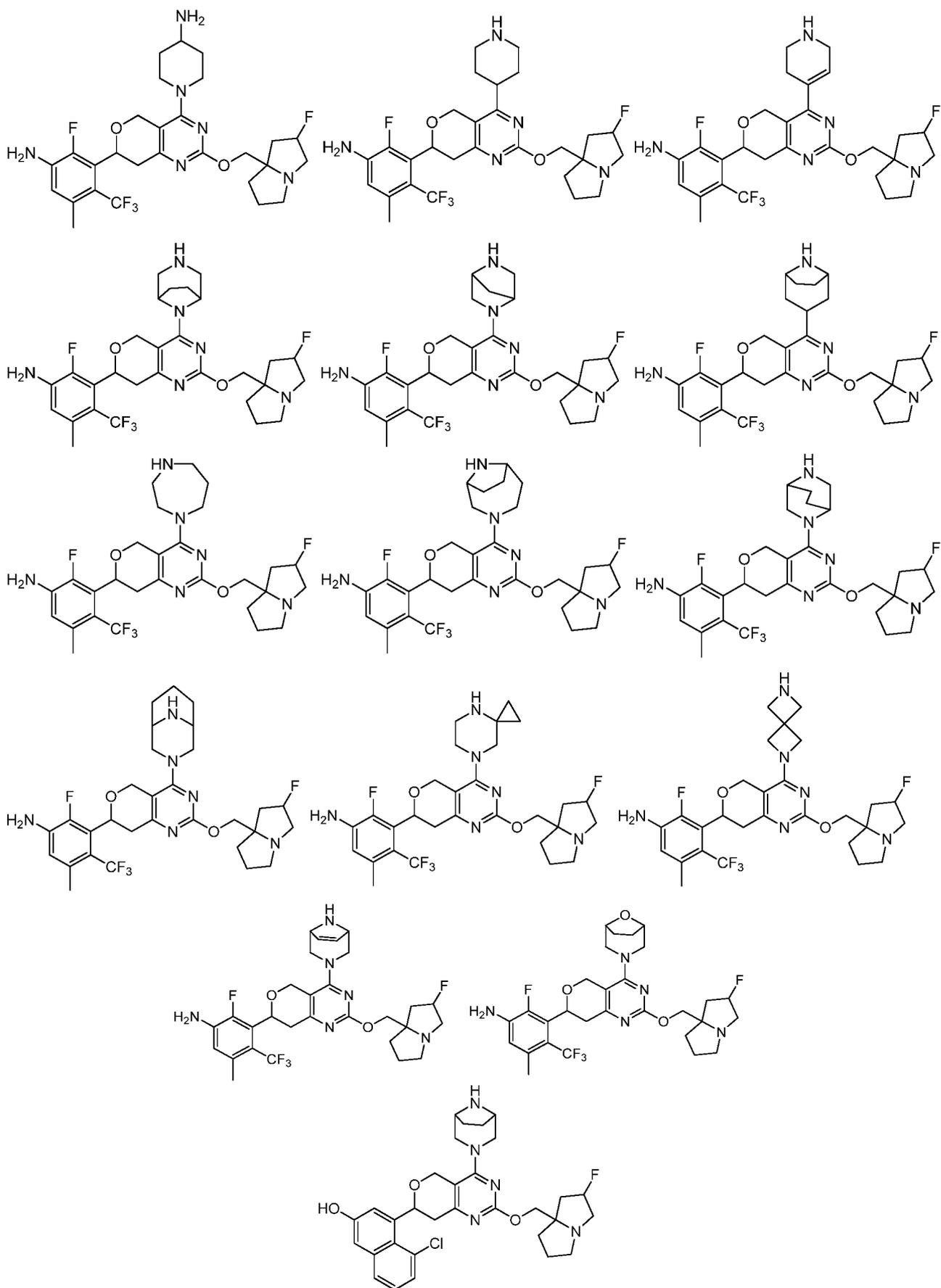
11. Соединение по любому из пп. 1, 9 и 10, или его фармацевтически приемлемая

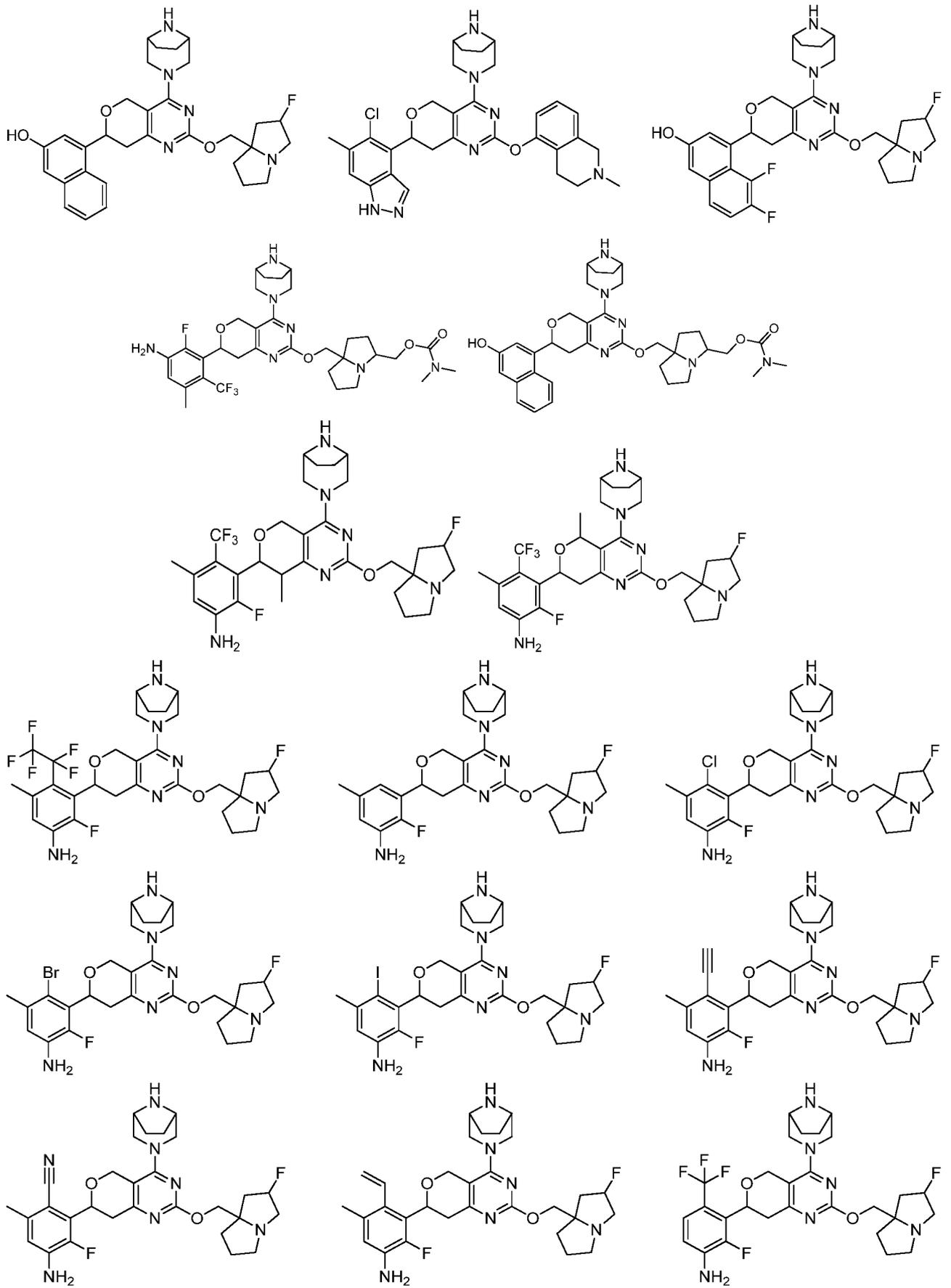


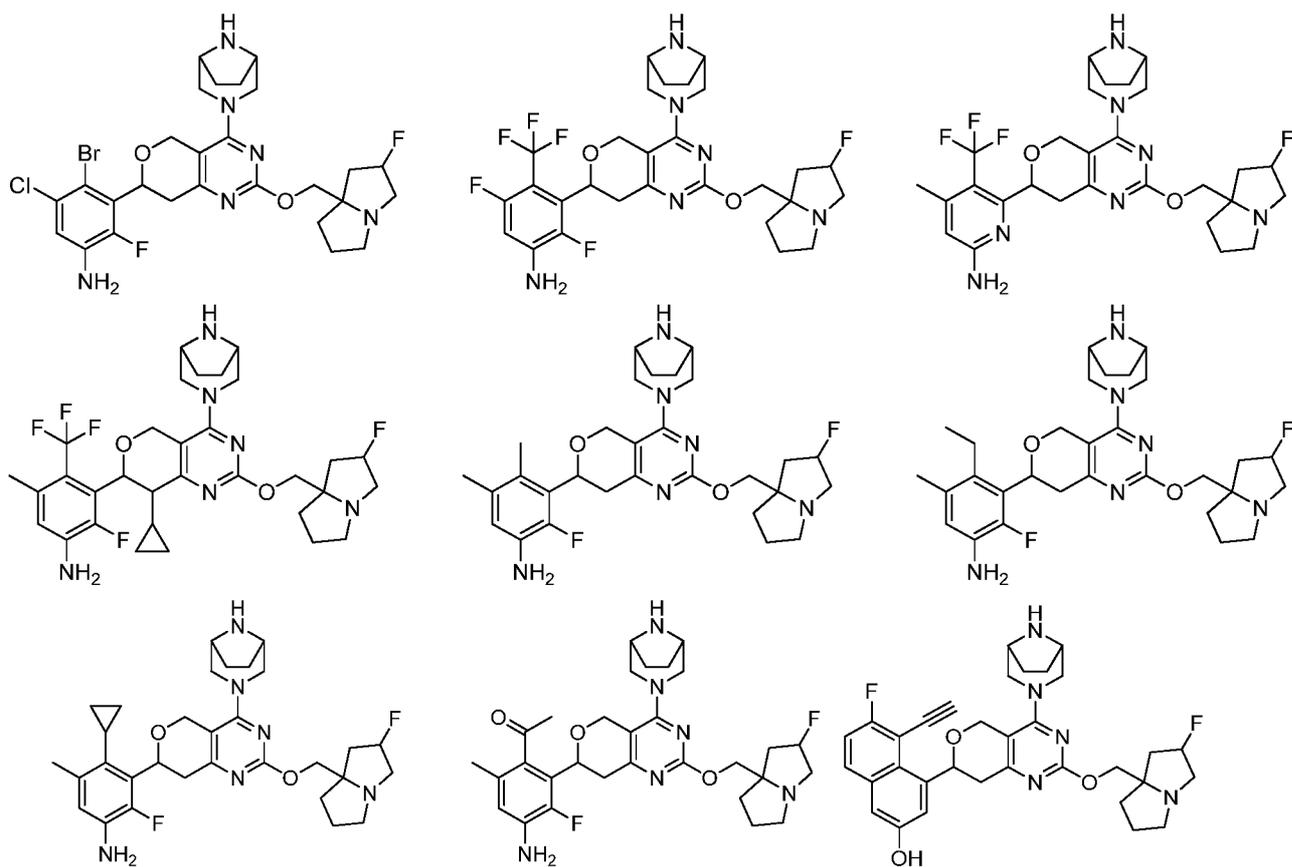
12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} и R_{12} каждый независимо выбраны из H и CH₃.

13. Соединение, имеющее изображенную ниже формулу, или его фармацевтически приемлемая соль,

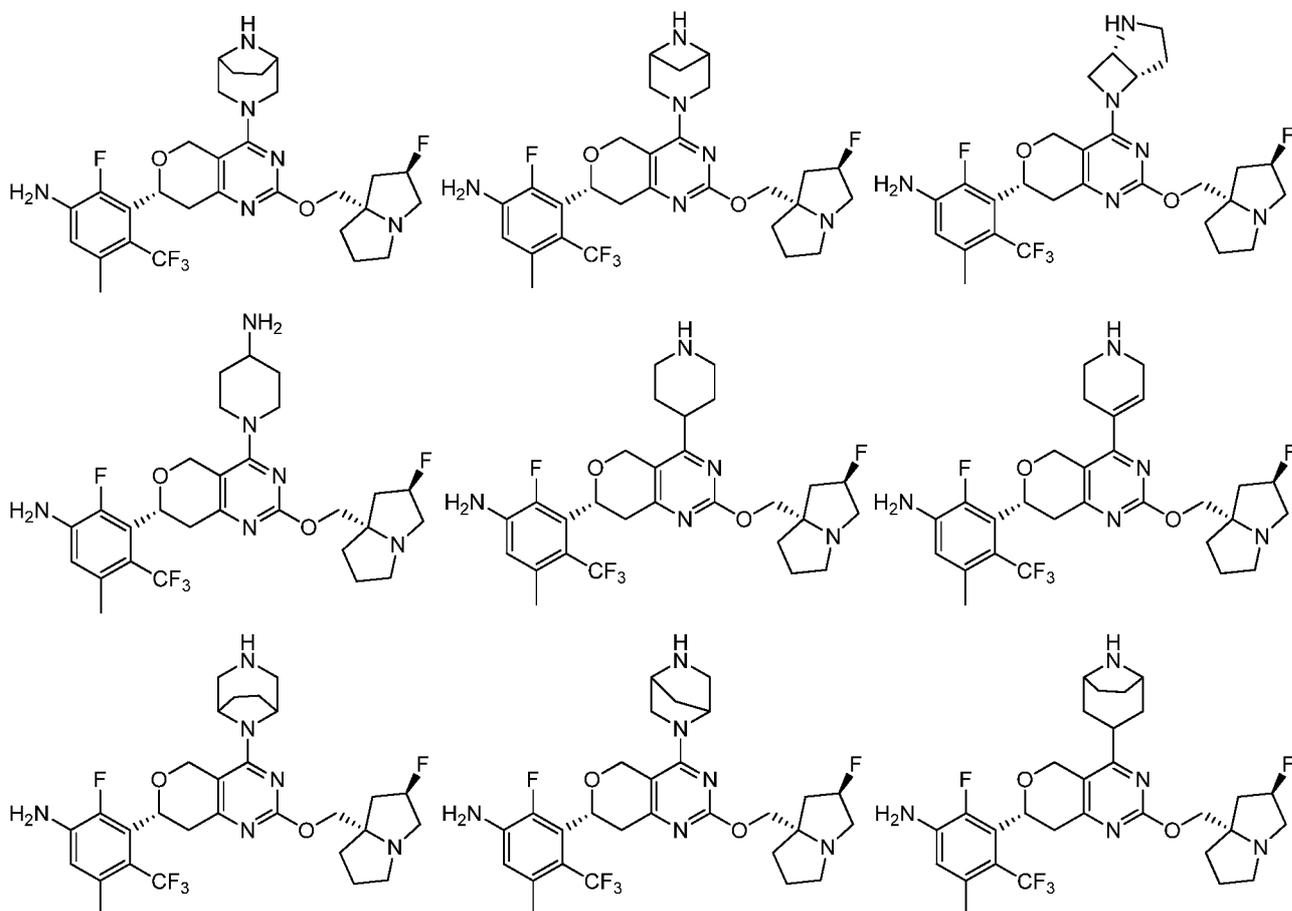


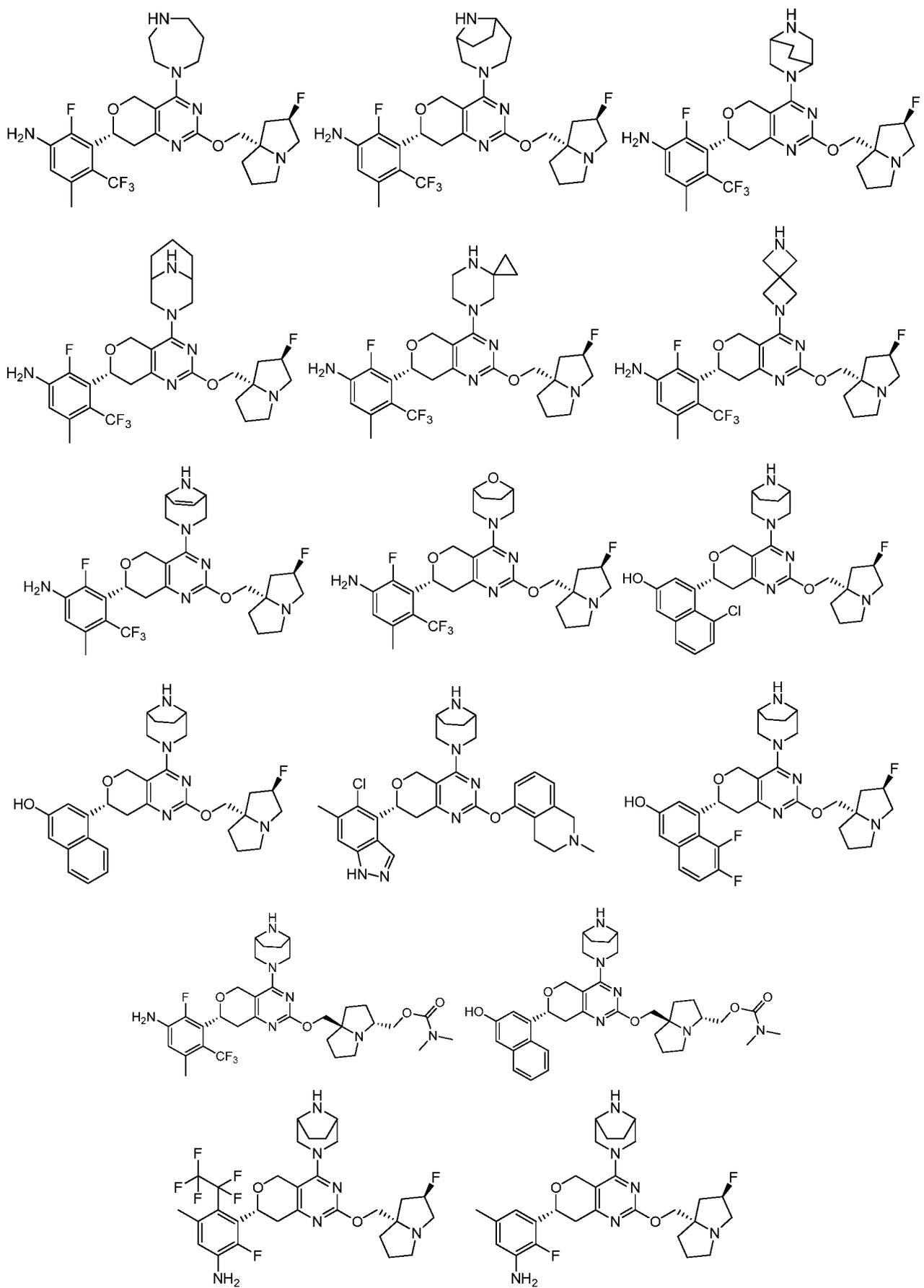


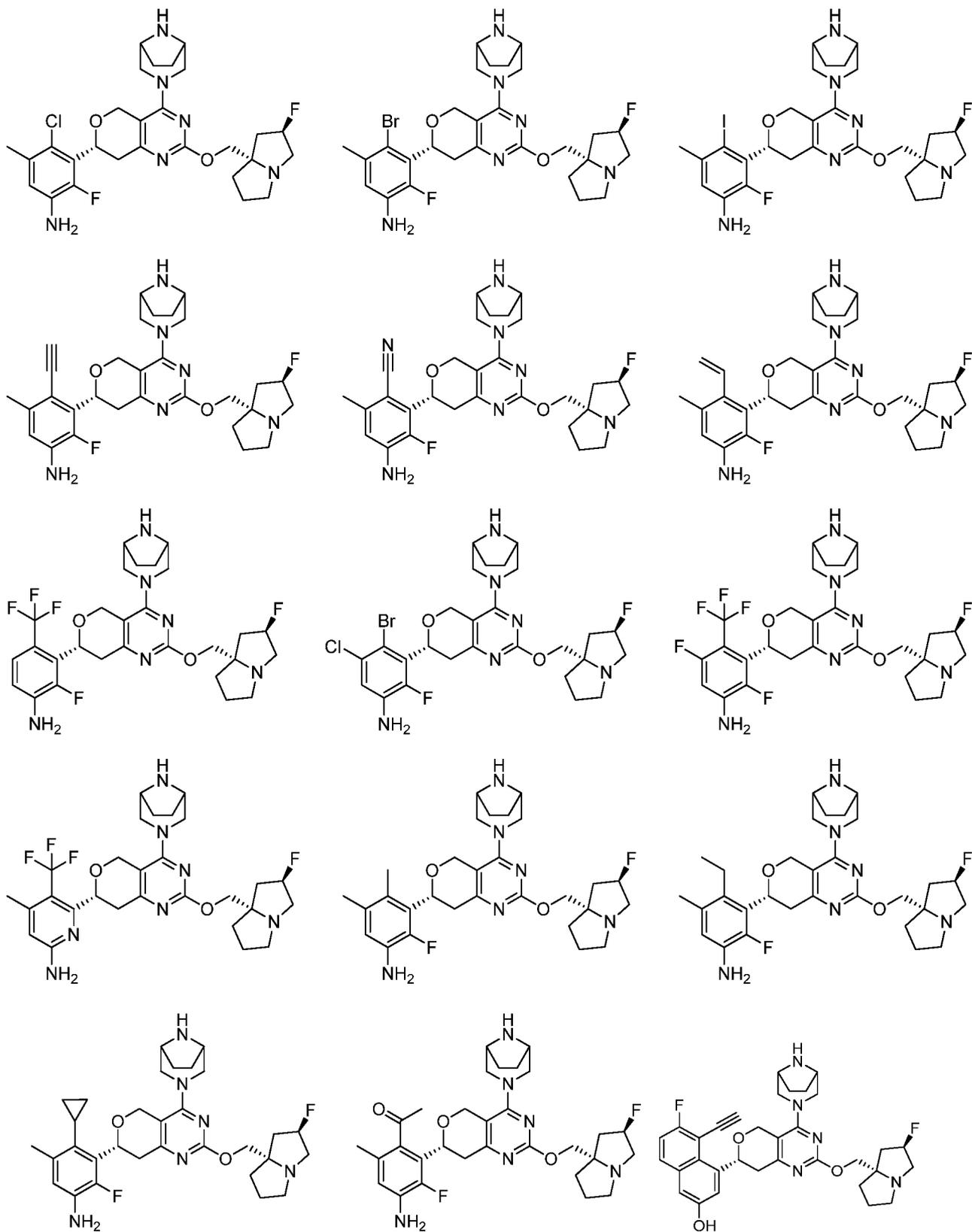


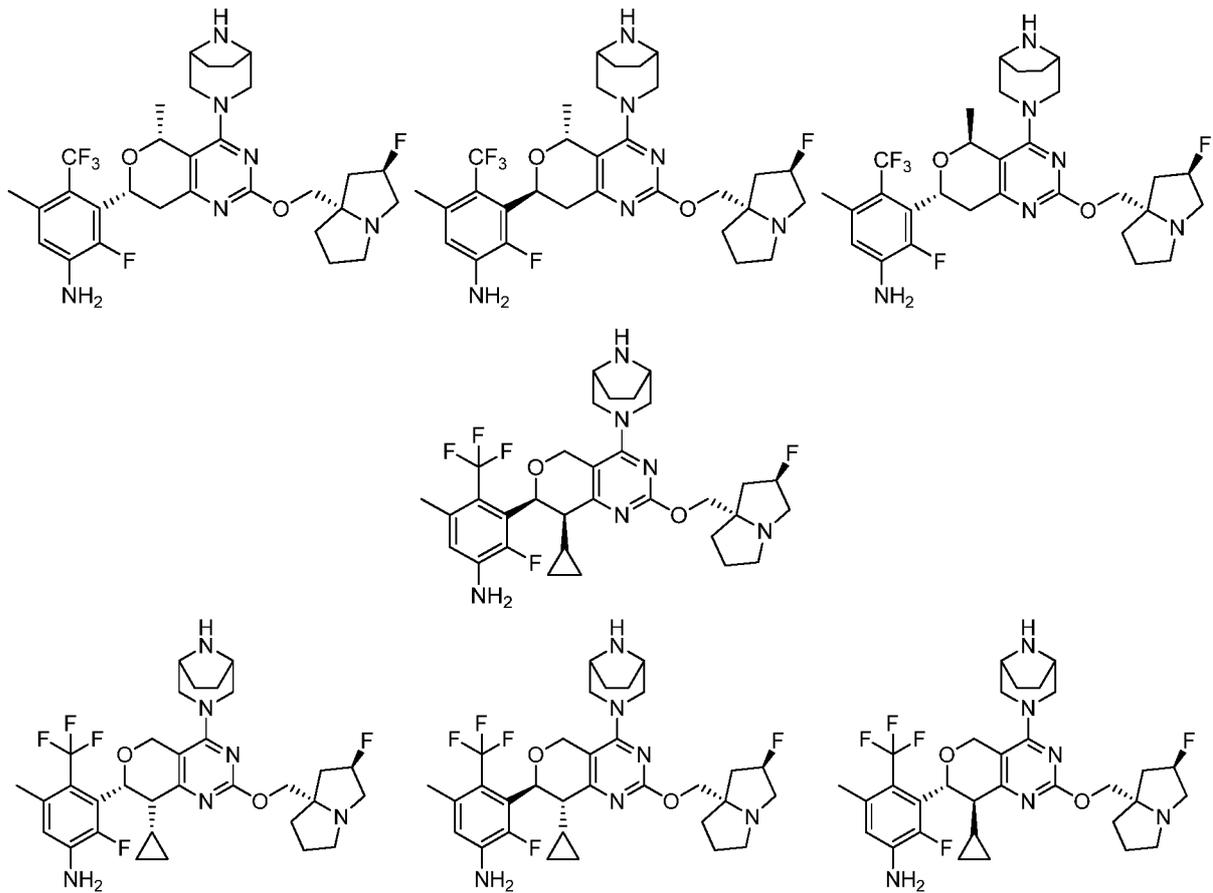


14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение
выбрано из:









15. Применение соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с KRAS^{G12D} мутацией.