

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191293 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.20

(51) Int. Cl. C07C 63/36 (2006.01)
C07C 233/64 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.07

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/758,364; 62/916,739

(32) 2018.11.09; 2019.10.17

(33) US

(86) PCT/US2019/060350

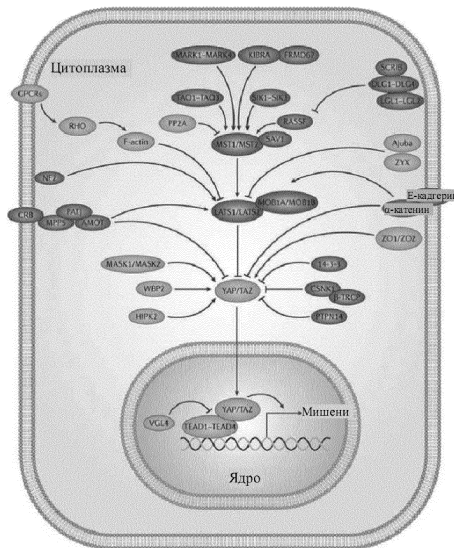
(87) WO 2020/097389 2020.05.14

(71) Заявитель:
ВИВАЧЕ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Конради Андрей В., Линь Трэйси
Тцзу-Лин Тан (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Пармонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В изобретении представлены соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые применимы для лечения видов рака. Конкретные виды рака включают в себя виды, которые опосредованы YAP/TAZ, или такие, которые модулируются взаимодействием между YAP/TAZ и TEAD.



202191293
A1

202191293
A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Ссылка

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по отношению к предварительной заявке на патент США № 62/758364, поданной 9 ноября 2018, и предварительной заявке на патент США № 62/916739, поданной 17 октября 2019, каждая включена в настоящее описание при помощи ссылки во всей своей полноте.

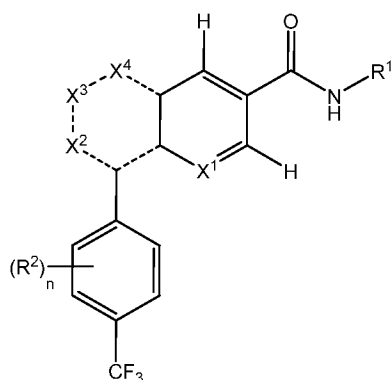
Предшествующий уровень техники настоящего раскрытия

[0002] YAP и TAZ являются коактиваторами транскрипции сети путей Нірро и регулируют пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. Ингибирование пути Нірро способствует транслокации YAP/TAZ в ядро, причем YAP/TAZ взаимодействует с факторами транскрипции ассоциированного домена энхансера транскрипции (TEAD) и коактивирует экспрессию генов-мишеней и способствует пролиферации клеток. Гиперактивация YAP и TAZ и/или мутации в одном или нескольких представителях сети путей Нірро причастны к многочисленным формам рака. В настоящем документе описаны ингибиторы, связанные с одним или несколькими представителями сети путей Нірро, такие как ингибиторы YAP/TAZ или ингибиторы, которые модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

Краткое описание настоящего раскрытия

[0003] В настоящем изобретении представлены бициклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемые соединения применимы для лечения рака.

[0004] Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (I)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил или $-S(=O)_2R^4$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил,

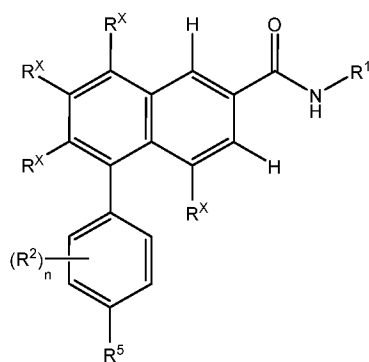
замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0005] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (Ia)

где

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропилокси или -OCF₃;

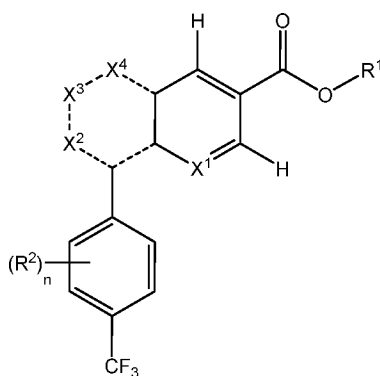
R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, причем, если C₁-C₆алкил является замещенным, тогда он замещен 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбран из -OH, -NH₂, азетидинила, пиридила и аминопиридила;

R² представляет собой F;

R⁵ представляет собой -CF₃; и

n представляет собой 0 или 1.

[0006] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (II)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

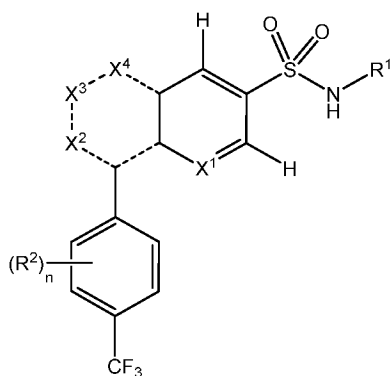
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил,

замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0007] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (III)

где

каждый X¹ и X² независимо представляет собой N, NR^X, C(=O) или CR^X;

каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой N, NR^X, C(=O) или CR^X; или если из двоих X³ и X⁴ каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X, тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R², -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

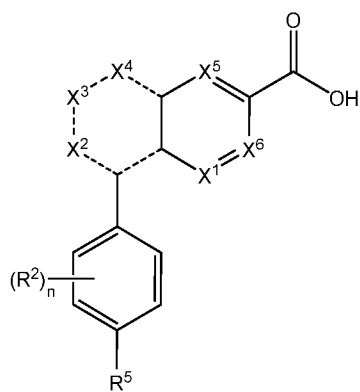
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или $-NH_2$;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0008] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (IV)

где

каждый X^1 , X^2 , X^5 и X^6 независимо представляет собой N , NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N , NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{N}_3$, F , замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

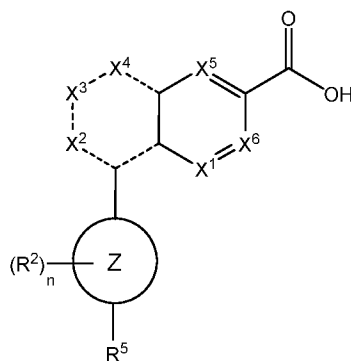
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 представляет собой F , $-\text{SF}_5$, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилокси или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0009] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (V)

где

каждый X^1 , X^2 , X^5 и X^6 , независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

кольцо Z представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N, O или S, или замещенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N;

каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 представляет собой F, $-SF_5$, замещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный C_1 - C_6 алкилокси или замещенный C_1 - C_6 алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0010] В настоящем изобретении рассматривают любую комбинацию групп,

описанных выше для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом в релевантной области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

[0011] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

[0012] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

[0013] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 3 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение проявляет IC_{50} не более, чем 3 мкМ.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение проявляет IC_{50} не более, чем 1 мкМ.

[0016] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

[0017] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата.

Включение посредством ссылки

[0018] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в настоящем описании, в настоящем изобретении включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент конкретно и отдельно были обозначены как включенные при помощи ссылки.

Краткое описание графических материалов

[0019] Различные аспекты настоящего раскрытия конкретно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего раскрытия будет получено при обращении к нижеследующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего раскрытия, и прилагаемым графическим материалам.

[0020] На **фиг. 1** показано схематическое представление сети передачи сигналов Hippo. Компоненты пути Hippo, заштрихованные темно-серым цветом, указывают на компоненты, которые ингибируют активность YAP/TAZ. Компоненты пути Hippo, заштрихованные светло-серым цветом, указывают на компоненты, которые способствуют активности YAP/TAZ. Остроконечные и тупоконечные стрелки указывают на активирующее и ингибирующее взаимодействия, соответственно. Сокращения: α -CAT (α -катенин), AJUB (Ajuba), AMOT (ангиомотин), β -TRCP (белок, содержащий β -трансдуцирующий повтор), SK1 (казеинкиназа 1), CRB (Crumbs), E-CAD (E-кадгерин), EX (расширенный), GPCR (рецептор, связанный с G-белком), HIPK (протеинкиназа, взаимодействующая с гомеодоменом), KIBRA (почка, головной мозг), LATS (супрессор больших опухолей), LGL (Lethal giant larvae), MASK (домен множественного анкирина и одиночного KH), MER (Merlin), MOB (Mps one binder), MST (подобный sterile 20 белок млекопитающих), PALS (белок, связанный с Lin-7), PATJ (белок плотных контактов, связанный с Pals1), PP2A (белок фосфатаза 2A), PTPN14 (нерецепторный белок тирозинфосфатаза типа 14), RASSF (фактор, связанный с Ras), SAV (Salvador), SCRIB (Scribble), SIK (индуцируемая Salt киназа), TAO (белок Thousand and one amino acid), TAZ (транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом), TEAD (белок TEA-домена), VGL4 (Vestigial-подобный 4), WBP2 (связывающий WW-домен белок 2), YAP (Yes-связанный белок), ZO (Zonula occludens), ZYX (Zyxin).

[0021] На **фиг. 2** схематически представлен путь передачи сигналов Hippo, регулируемый белками G-альфа.

Подробное описание настоящего изобретения

Определенная терминология

[0022] Если не отмечено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, характеризуются тем же значением, что обычно является понятным

специалисту настоящей области техники, к которой принадлежит заявленный предмет. Является понятным, что вышеуказанное общее описание и следующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают никакой заявленный предмет. В настоящей заявке применение формы единственного числа включает в себя форму множественного числа, если конкретно не указано иное. Следует отметить, что при использовании в описании и приложенной формуле изобретения формы единственного числа, она включает в себя ссылки на множественное, если в контексте четко не указано иное. В настоящей заявке применение «или» означает «и/или», если не отмечено иное. Кроме того, применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не ограничено.

[0023] Как используется в настоящем изобретении, согласно некоторым вариантам осуществления диапазоны и количества выражены как «приблизительное» фиксированное значение или диапазон. Приблизительно также включает в себя точное количество. Таким образом, «приблизительно 5 мкл» означает «приблизительно 5 мкл», а также «5 мкл». Как правило, термин «приблизительно» включает в себя количество, которое ожидается будет в пределах экспериментальной ошибки.

[0024] Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие описанный объект изобретения.

[0025] Используемые в настоящем описании термины «индивидуум(ы)», «субъект(ы)» и «пациент(ы)» означают любого млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим является не относящийся к человеку. Ни один из таких терминов не требует или не ограничивается ситуациями, которые характеризуются наблюдением (например, постоянным или периодическим) медицинским работником (например, врачом, дипломированной медицинской сестрой, младшей медицинской сестрой, помощником врача, вспомогательным персоналом или работником хосписа).

[0026] Используемые в настоящем описании и формуле изобретения, если не указано обратное, следующие термины характеризуются значением, указанным ниже.

[0027] «Амино» относится к $-NH_2$ радикалу.

[0028] «Циано» относится к $-CN$ радикалу.

[0029] «Нитро» относится к $-NO_2$ радикалу.

[0030] «Окса» относится к $-O-$ радикалу.

[0031] «Оксо» относится к $=O$ радикалу.

[0032] «Тиоксо» относится к $=S$ радикалу.

[0033] «Имино» относится к =N-H радикалу.

[0034] «Оксимо» относится к =N-OH радикалу.

[0035] «Алкил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности, что содержит от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅ алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₃ алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C₁ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C₅-C₁₅ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (*изо*-пропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (*изо*-бутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к остатку молекулы простой связью. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа является необязательно замещенной одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0036] «Алкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы –О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше.

[0037] «Алкенил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остатку молекулы простой связью, например, этенил (т. е., винил), проп-1-енил (т. е., аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа является необязательно замещенной одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0038] «Алкинил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остатку молекулы простой связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа является необязательно замещенной одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

гетероарилалкил и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0039] «Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой радикала, состоящей только из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остатку молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. Согласно некоторым вариантам осуществления точки присоединения алкиленовой цепи к остатку молекулы и к радикальной группе проходят через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода в цепи. Согласно определенным вариантам осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 алкилен). Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0040] «Арил» относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атом водорода и углерода от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе полностью ненасыщенное, т. е., оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему согласно теории Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает в себя без ограничения такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин «арил» или префикс «ар-» (так как в «аралкиле») включает в себя арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-CN$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0041] «Арилокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O$ -арил, где арил определен выше.

[0042] «Аралкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т. п. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как

описано выше для арильной группы.

[0043] «Аралкенил» относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

[0044] «Аралкинил» относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

[0045] «Карбоциклил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, и согласно некоторым вариантам осуществления включает в себя конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остатку молекулы при помощи простой связи. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклил является насыщенным (т. е., содержащим только простые С-С связи) или ненасыщенным (т. е., содержащим одну или несколько двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называется «циклоалкил». Примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Согласно определенным вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C_3 - C_8 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C_3 - C_7 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C_3 - C_6 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C_3 - C_4 циклоалкил). Ненасыщенный карбоциклил также называется «циклоалкенил». Примеры моноциклических циклоалкенилов включают в себя, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклильные

радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т. е., бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не отмечено иное, подразумевается, что термин «карбоциклил» включает в себя карбоциклильные радикалы, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-\text{CN}$, $-\text{R}^b-\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{O}-\text{R}^c-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не отмечено иное.

[0046] «Карбоциклилалкил» относится к радикалу формулы $-\text{R}^c$ -карбоциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно замещены, как определено выше.

[0047] «Гало» или «галоген» относится к бромистым, хлористым, фтористым или йодистым заместителям.

[0048] «Фторалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими фтористыми радикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

[0049] «Гетероциклил» или «гетероцикл» относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов

углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает в себя конденсированные кольцевые системы и кольцевые системы с мостиковыми связями в некоторых вариантах осуществления. Гетероатомы в гетероциклическом радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, являются необязательно кватернизированными. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклический радикал присоединен к остатку молекулы через любой атом кольца(колец). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклический радикал является насыщенным (т. е., содержащим только простые связи) или ненасыщенным (т. е., содержащим одну или более двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный гетероциклический радикал также называется «гетероциклоалкил». Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин «гетероциклический радикал» включает в себя гетероциклические радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклического радикала, необязательно замещенного карбоциклического алкила, необязательно замещенного гетероциклического радикала, необязательно замещенного гетероциклического алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-CN$, $-R^b-CN$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей являются незамещенными, если не указано иное.

[0050] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, т. е., кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1-C_6 гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная часть гетероалкильного радикала необязательно замещена, как определено для алкильной группы.

[0051] «Гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0052] «Гетероциклилалкоксии» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкоксии радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкоксии радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0053] «Гетероарил» относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Как используется в настоящем описании, согласно некоторым вариантам осуществления гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е., оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему согласно теории Хюккеля.

Гетероарил включает в себя конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, являются необязательно кватернизированными. Гетероарил присоединен к остатку молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероариллов включают в себя без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуоро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т. е., тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин «гетероарил» включает в себя гетероарильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила,

необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей являются незамещенными, если не указано иное.

[0054] «*N*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остатку молекулы проходит через атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0055] «*C*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остатку молекулы проходит через атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0056] «Гетероарилокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O$ -гетероарил, где гетероарил определен выше.

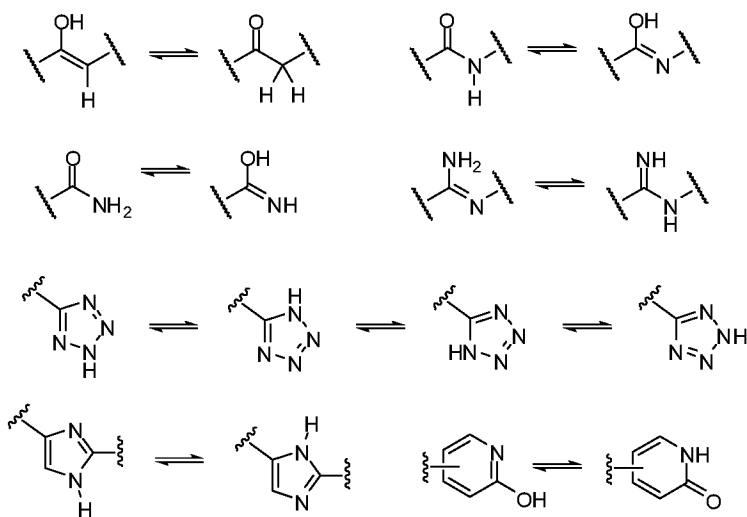
[0057] «Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0058] «Гетероарилалкоккси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как

определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, приводят к энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-. Если не отмечено иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы раскрытых в настоящем описании соединений предусмотрены в настоящем раскрытии. Если описанные в настоящем изобретении соединения содержат алкеновые двойные связи и, если не предусмотрено иное, подразумевается, что настоящее раскрытие включает в себя как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (например, *цис* или *транс*). Аналогичным образом также предусмотрено, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы. Термин «геометрический изомер» относится к *E* или *Z* геометрическим изомерам (например, *цис* или *транс*) алкеновой двойной связи. Термин «позиционный изомер» относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, например, *орто*-, *мета*- и *пара*-изомерам вокруг бензольного кольца.

[0060] «Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Представленные в настоящем изобретении соединения согласно определенным вариантам осуществления существуют в виде таутомеров. В случаях, если таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и значение pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают в себя:



[0061] «Необязательный» или «необязательно» означает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить и что описание включает в себя случаи, в которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть или не быть замещенным и что описание включает в себя как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещения.

[0062] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя как кислотно-аддитивные, так и основано-аддитивные соли. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем изобретении соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Фармацевтически приемлемыми солями описанных в настоящем изобретении соединений являются необязательно фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

[0063] «Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т. п. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксипропановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п., и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту,

янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, приводимые в качестве примера соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматривали соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997), что включено в настоящее описание путем ссылки во всей полноте). Согласно некоторым вариантам осуществления кислотно-аддитивные соли основных соединений получали приведением в контакт свободных основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли согласно способам и методикам, с которыми знаком специалист настоящей области техники.

[0064] «Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получали путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. См. Berge et al. выше.

[0065] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «осуществление лечения», или «временное облегчение», или «уменьшение интенсивности» используют взаимозаменяемо в настоящем изобретении. Эти термины относятся к методике получения благотворных или требуемых результатов, включая в себя без ограничения терапевтическую полезность и/или профилактическую полезность. Под «терапевтической полезностью» понимают устранение или уменьшение интенсивности основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая полезность достигается за счет устранения или уменьшения интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то что пациент все еще страдает основным нарушением согласно некоторым вариантам осуществления. Для профилактической полезности композиции согласно некоторым вариантам осуществления вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был установлен.

[0066] Подразумевается, что «пролекарство» означает соединение, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем изобретении. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство является неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение часто обладает преимуществом в отношении растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

[0067] Обсуждение пролекарств представлено в работе Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

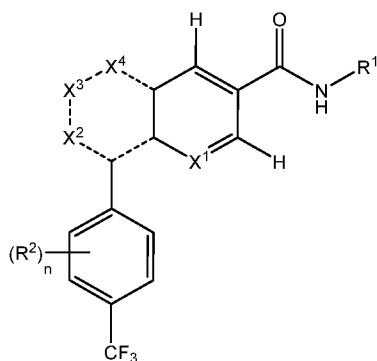
[0068] Также подразумевается, что термин «пролекарство» включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарства активного соединения, как описано в настоящем изобретении, получали путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном

соединении таким образом, чтобы модификации расщеплялись, или рутинной манипуляцией, или *in vivo*, до исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, где гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активному соединению субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркапто группы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта или аминовые функциональные группы в активных соединениях и т. п.

Соединения

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются бициклическими соединениями.

[0070] Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (I)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или

незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил или -S(=O)₂R⁴;

каждый R² независимо представляет собой -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый X¹ и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) X¹ представляет собой N и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) X¹ представляет собой CR^X и X² представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый X¹ и X² представляет собой N.

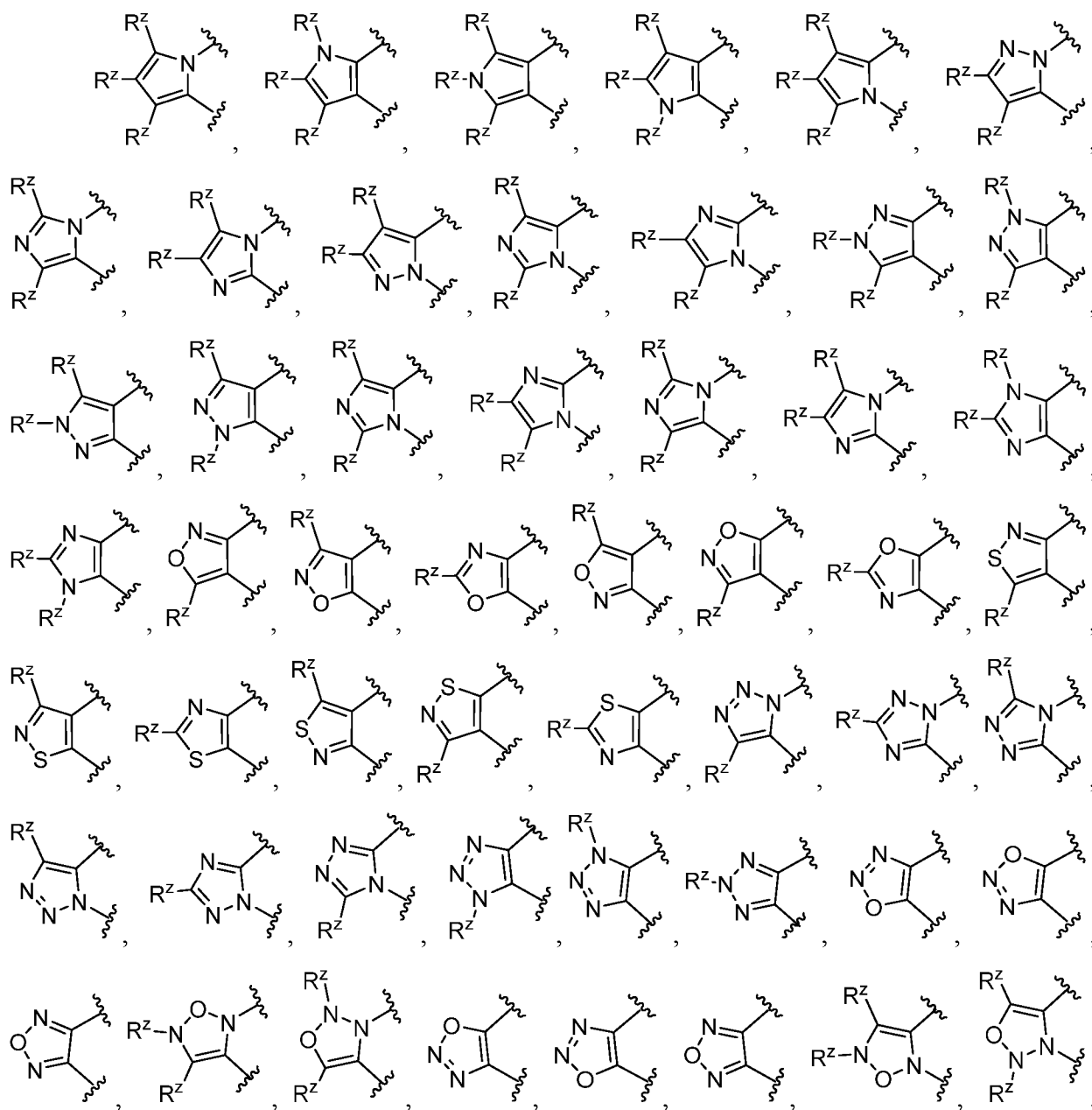
[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый X³ и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) X³ представляет собой N и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) X³ представляет собой CR^X и X⁴ представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

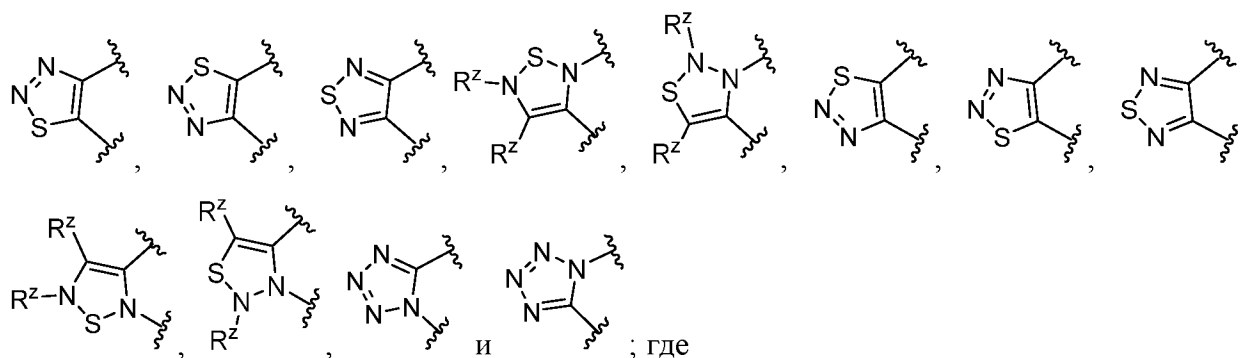
формулы (I) каждый X^3 и X^4 представляет собой N.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-C\equiv CH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, циклопропилокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

формулы (I) каждый R^X независимо представляет собой водород, F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый R^X представляет собой водород.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой NR^X или CR^X , где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

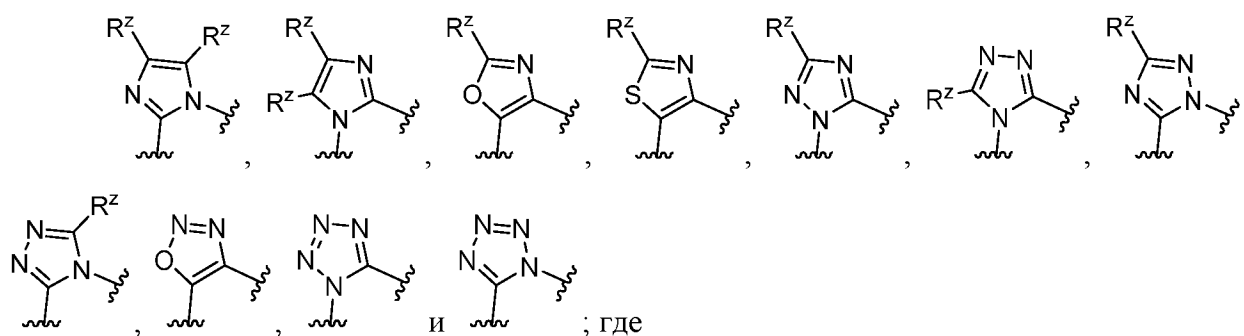




каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

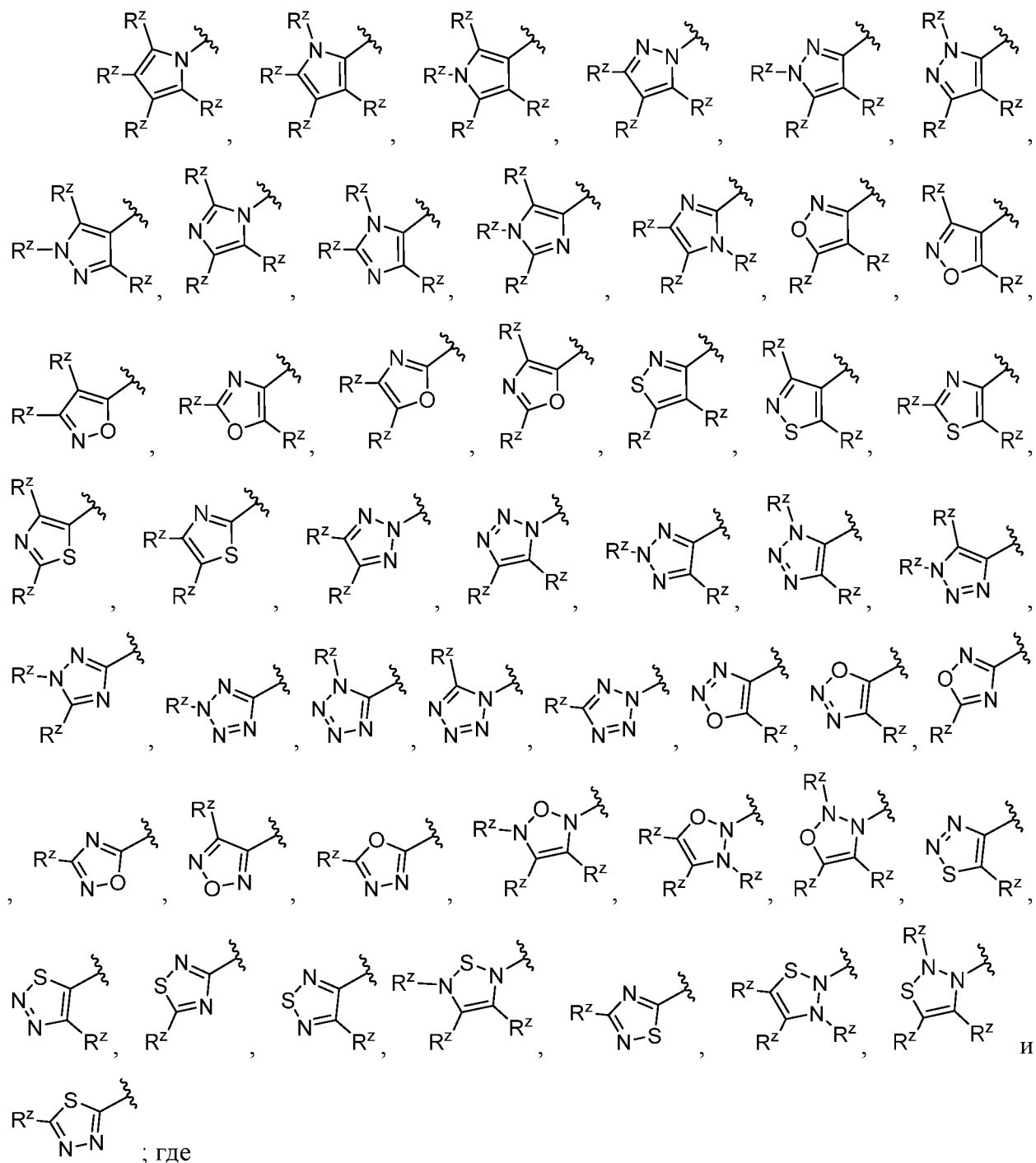
[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил,

тиазолила, замещенного или незамещенного изотиазолила, замещенного или незамещенного триазолила, замещенного или незамещенного тетразолила, замещенного или незамещенного оксадиазолила, замещенного или незамещенного тиadiaзолила и замещенного или незамещенного дитиазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероциклическим кольцом, выбранным из:

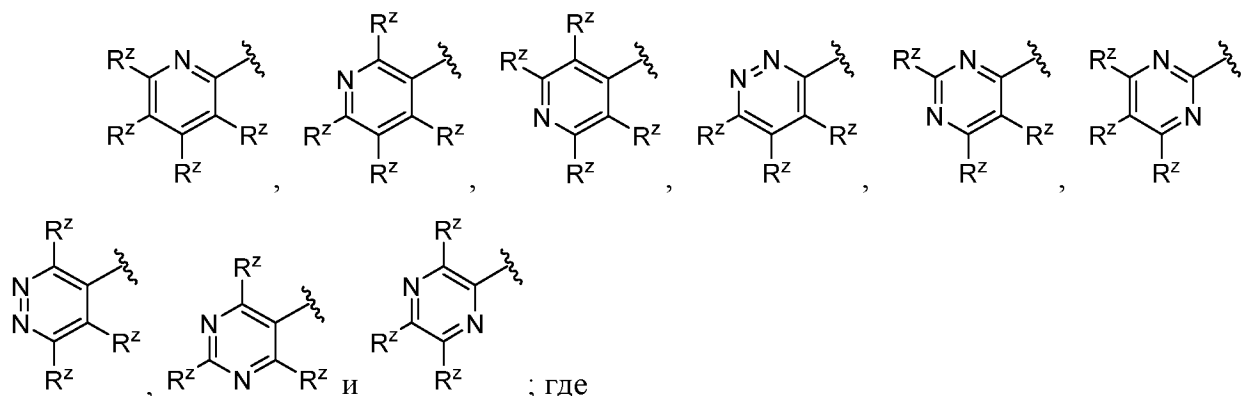


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил,

замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 атома N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пиазанила, замещенного или незамещенного пиримидинила или замещенного или незамещенного пиридазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из



каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

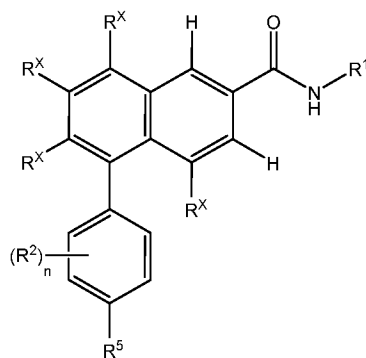
каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил,

замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный галогеном, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, -C(=O)N(R³)₂, -CR³=C(R³)₂, -C≡CR³, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный арил, каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) p представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) q представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) r представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) s представляет собой 0.

[0082] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (Ia)

где

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R², -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или

незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил или -S(=O)₂R⁴;

каждый R² независимо представляет собой -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, F, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

R⁵ представляет собой F, -SF₅, замещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный C₁-C₆алкилокси или замещенный C₁-C₆алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропилокси или -OCF₃;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, причем, если C₁-C₆алкил является замещенным, тогда он замещен 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбран из -OH, -NH₂, азетидинил, пиридил и аминопиридил;

R² представляет собой F;

R⁵ представляет собой -CF₃; и

n представляет собой 0 или 1.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, циклопропилокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, циклопропилокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl или $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^X представляет собой водород.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_3 - C_{10} циклоалкилом или замещенным или незамещенным C_2 - C_{10} гетероциклоалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 атома N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пирозина, замещенного или незамещенного пиримидинила или замещенного или незамещенного пиридазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный

замещенным или незамещенным пиридинилом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным пиридин-2-илом, замещенным или незамещенным пиридин-3-илом или замещенным или незамещенным пиридин-4-илом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридин-2-илом, пиридин-3-илом или пиридин-4-илом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным пиридин-2-илом или замещенным или незамещенным пиридин-3-илом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридин-2-илом или пиридин-3-илом, замещенным 1, 2 или 3 заместителями, каждый независимо выбран из F, Cl, -OH, -CN и -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридин-2-илом или пиридин-3-илом, замещенным -OH, -CN или -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридин-2-илом или пиридин-3-илом, замещенным -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-аминопиридин-2-илом или 2-аминопиридин-3-илом.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый независимо выбран из галогена, -CN, -OR³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, -C(=O)N(R³)₂, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила; где каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый независимо выбран из F, Cl, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинила, пирролидинила, пиридинила, пиримидинила, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ или

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, причем, если $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является замещенным, тогда он замещен 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, азетидинила, пиридила и аминопиридила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый независимо выбран из F, Cl, азетидинила, пиридинила, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{NH}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный азетидинилом, $-\text{OH}$ или $-\text{NH}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный $-\text{OH}$ или $-\text{NH}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный азетидинилом. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный замещенным или незамещенным пиридинилом и $-\text{OH}$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный пиридинилом и $-\text{OH}$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный пиридин-2-илом и $-\text{OH}$.

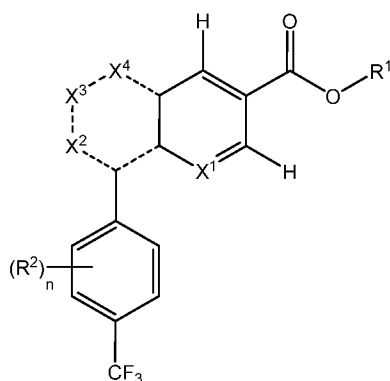
[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^2 независимо представляет собой F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OCH}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^2 независимо представляет собой F или $-\text{OCF}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) каждый R^2 представляет собой F.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{SF}_5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $-\text{F}$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $-\text{SF}_5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилокси или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилтио. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилокси или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилокси или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилтио, каждый независимо замещен одним или несколькими F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$,

-CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CF₂CH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCF₂CH₃, -OCH₂CF₃, -SCH₂F, -SCHF₂, -SCF₃, -SCH₂CH₂F, -SCH₂CHF₂, -SCF₂CH₃ или -SCH₂CF₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R⁵ представляет собой -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -SCHF₂ или -SCF₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) R⁵ представляет собой -CF₃.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) p представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) q представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) r представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) s представляет собой 0.

[0090] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (II)

где

каждый X¹ и X² независимо представляет собой N, NR^X, C(=O) или CR^X;

каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой N, NR^X, C(=O) или CR^X, или если из двоих X³ и X⁴ каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X, тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R², -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный

C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R² независимо представляет собой -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый X¹ и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) X¹ представляет собой N и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) X¹ представляет собой CR^X и X² представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), каждый X¹ и X² представляет собой N.

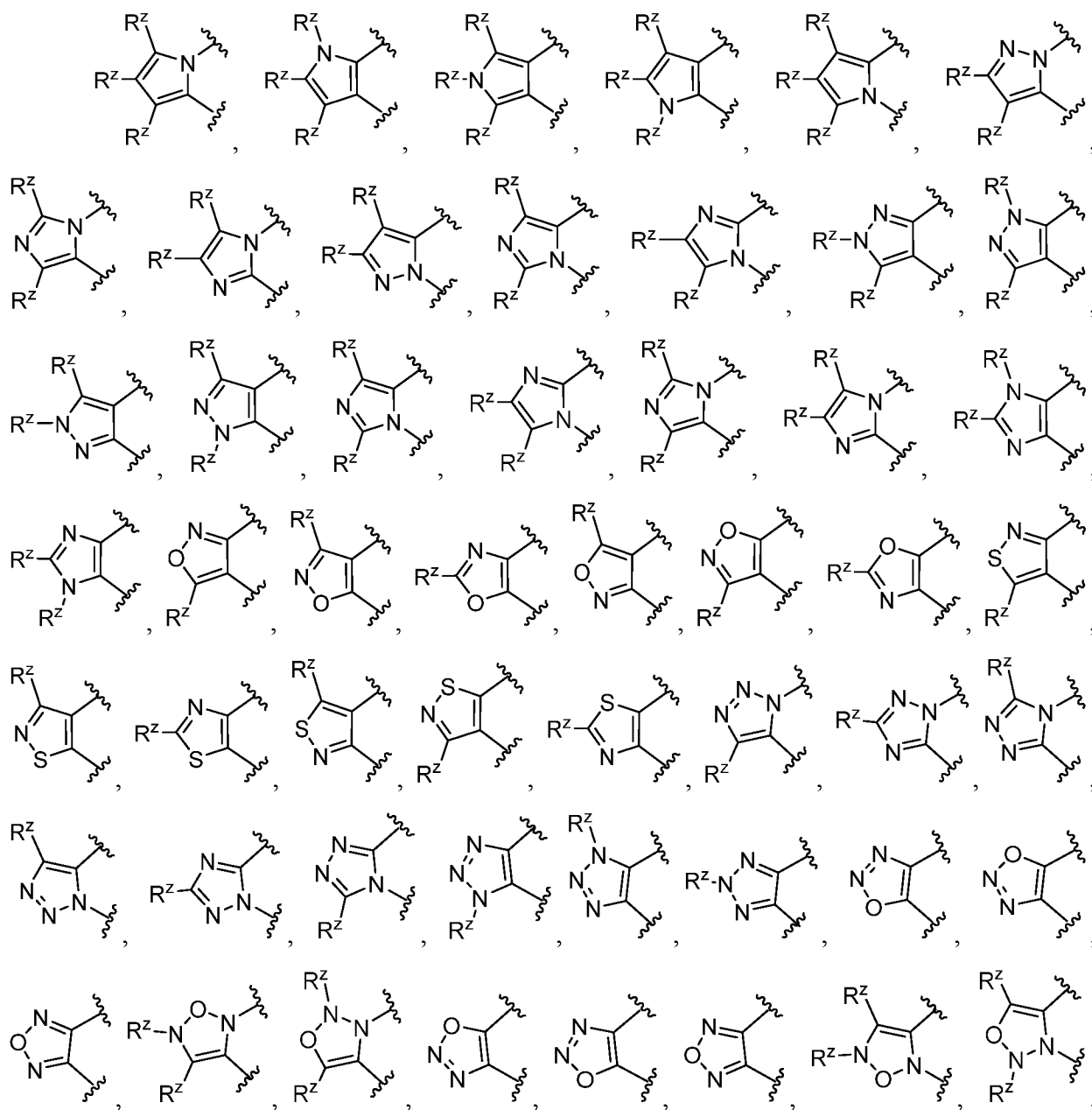
[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый X³ и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) X³ представляет собой N и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) X³ представляет собой CR^X и X⁴ представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

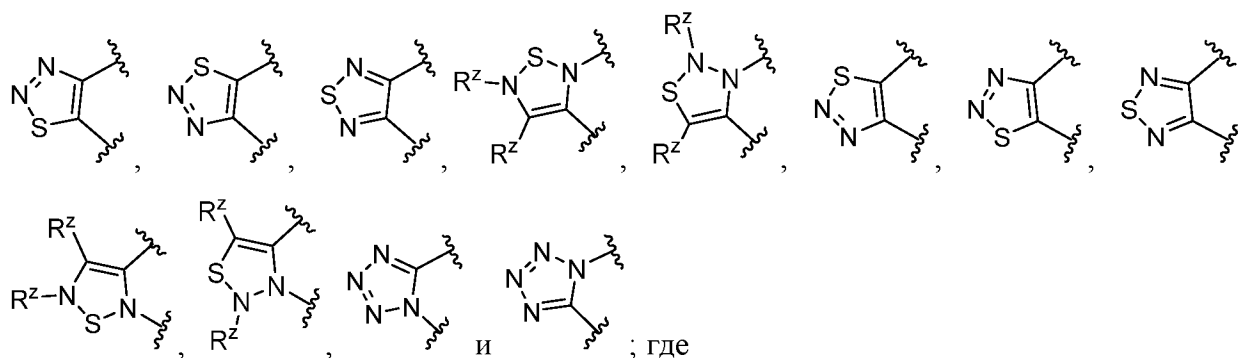
формулы (II) каждый X^3 и X^4 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) X^3 представляет собой NR^X и X^4 представляет собой $C(=O)$.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OH$ или $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, циклопропилокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

формулы (II) каждый R^X независимо представляет собой водород, F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^X представляет собой водород.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой NR^X или CR^X , где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

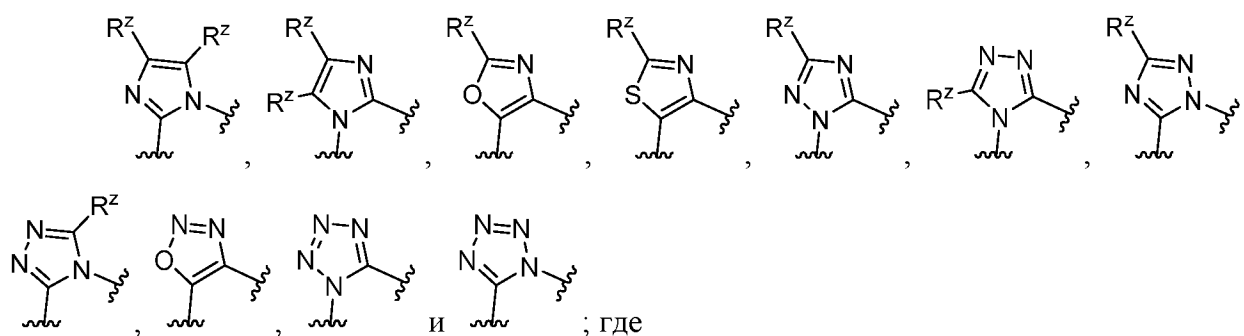




каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

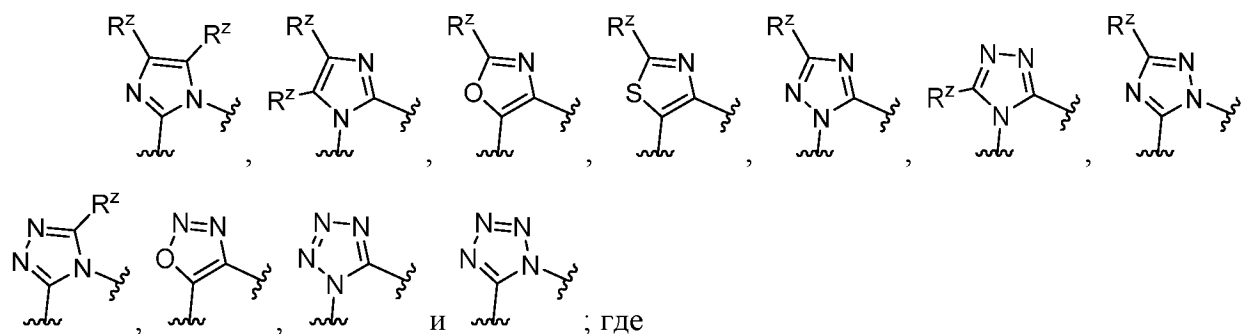


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

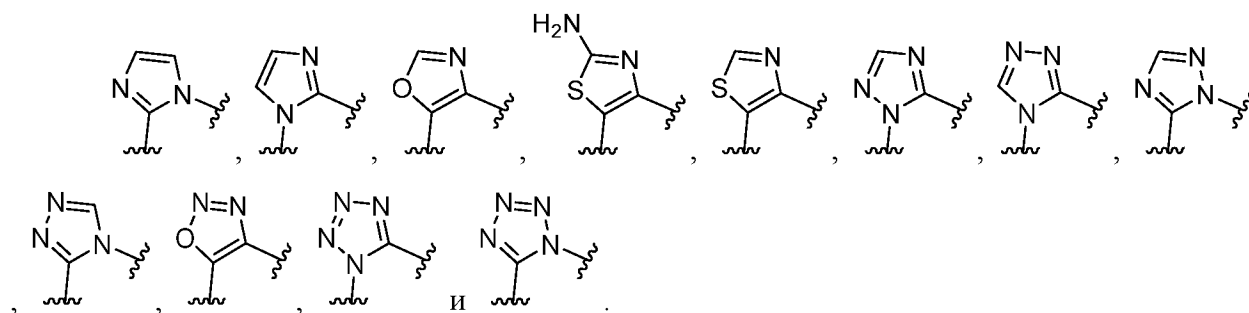
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил,

замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

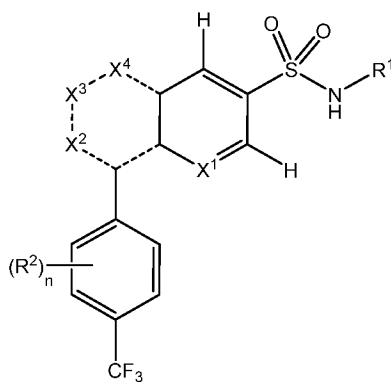


[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) R¹ представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH₂CF₃.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) n представляет собой 0.

[00100] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к

соединению формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (III)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или

незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

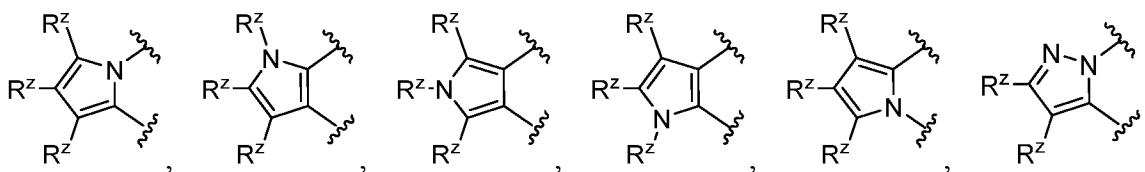
[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый X¹ и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) X¹ представляет собой N и X² представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) X¹ представляет собой CR^X и X² представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый X¹ и X² представляет собой N.

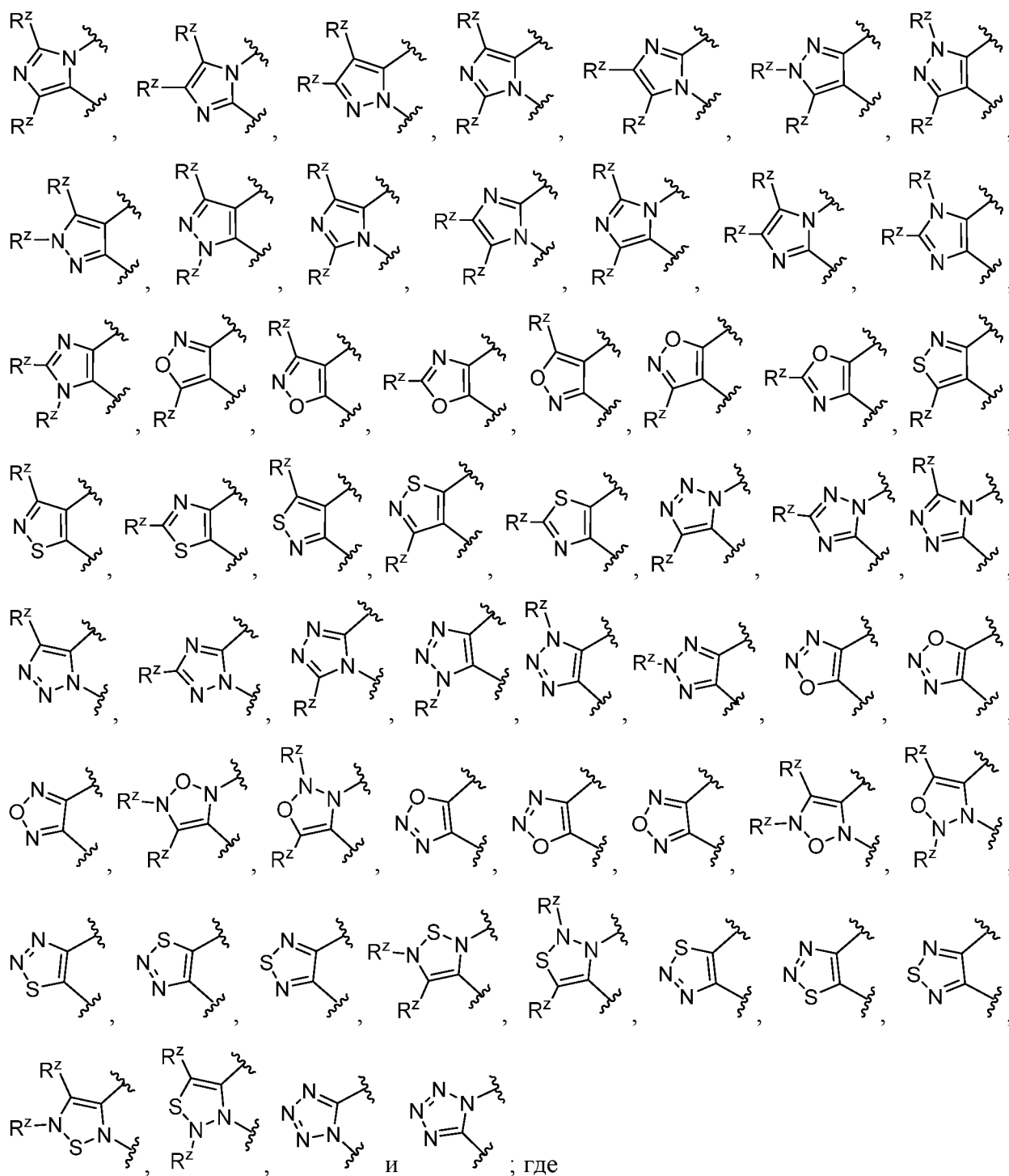
[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый X³ и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) X³ представляет собой N и X⁴ представляет собой CR^X. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) X³ представляет собой CR^X и X⁴ представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый X³ и X⁴ представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) X³ представляет собой NR^X и X⁴ представляет собой C(=O).

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OR³, -SR³, -CN, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил или замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил; и каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, замещенный или незамещенный

C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил или замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил; и каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ или -N(CH₃)S(=O)₂CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH или -OCH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропилокси или -OCF₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X независимо представляет собой водород, F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) каждый R^X представляет собой водород.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой NR^X или CR^X, где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



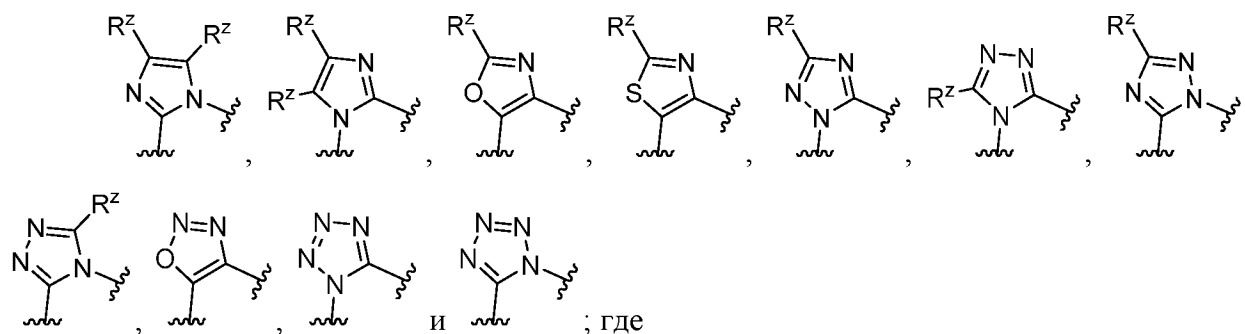


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил,

замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

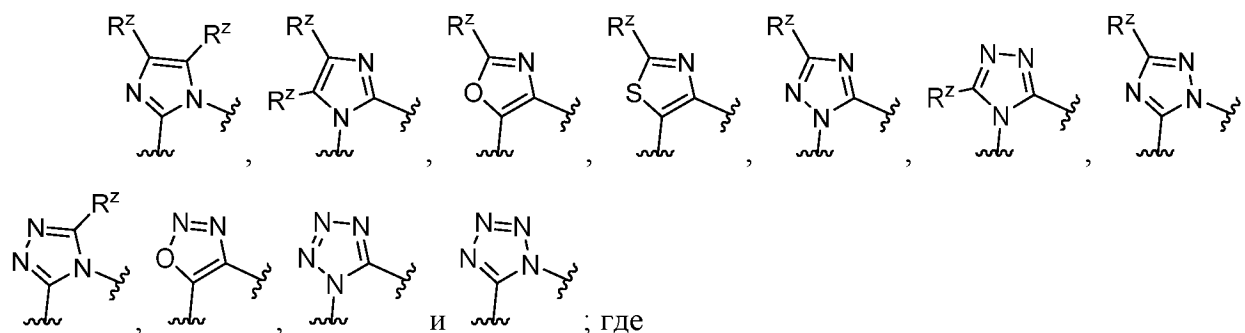
[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

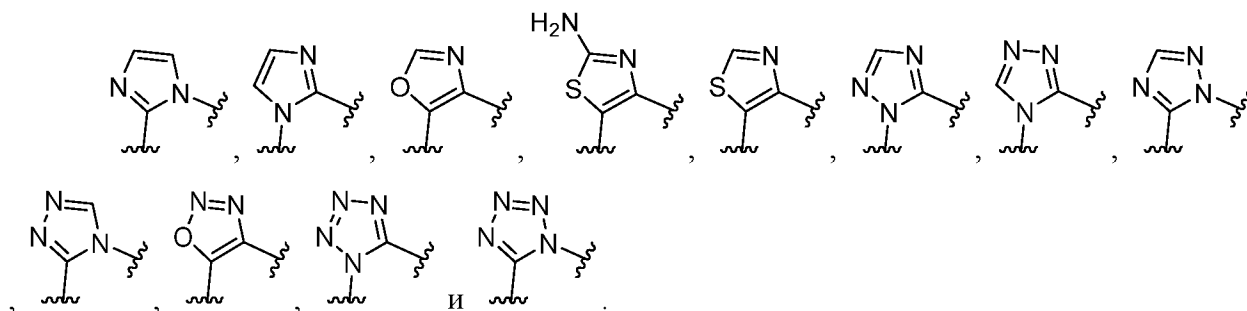
[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



каждый R^Z независимо представляет собой водород, F, Cl, -CN или -NH₂.

[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

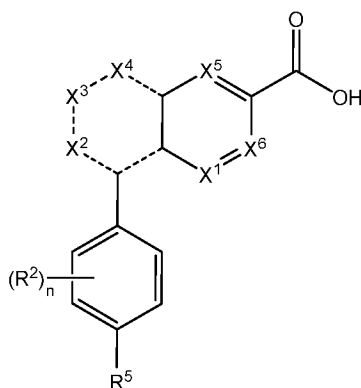
(III), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CF_3$.

[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) n представляет собой 0.

[00110] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (IV)

где

каждый X^1 , X^2 , X^5 и X^6 , независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из

двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, F, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

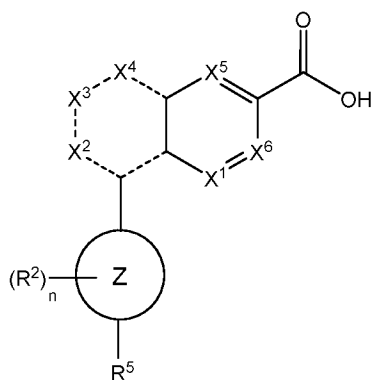
R^5 представляет собой F, $-SF_5$, замещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный C_1-C_6 алкилокси или замещенный C_1-C_6 алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (IV) не представляет собой 4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-7-карбоновую кислоту.

[00112] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату:



Формула (V)

где

каждый X^1 , X^2 , X^5 и X^6 , независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

кольцо Z представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N, O или S, или замещенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N;

каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный

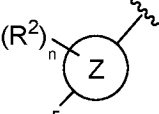
C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

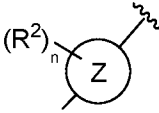
R⁵ представляет собой F, -SF₅, замещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный C₁-C₆алкилокси или замещенный C₁-C₆алкилтио;

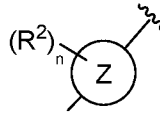
каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

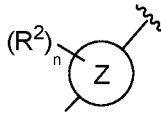
[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V), если X¹, X³, X⁵ и X⁶ представляет собой CH; и X² и X⁴ представляет собой N, тогда кольцо Z не представляет собой пиразол.

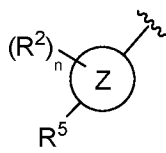
[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

(V)  представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N, O или S. Согласно

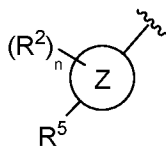
некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V)  представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N, 0-2 атома O и 0-2 атома S. Согласно некоторым вариантам осуществления

соединения формулы (V)  представляет собой замещенный пирролидинил, замещенный имидазолидинил, замещенный пиразолидинил, замещенный оксазолидинил, замещенный изоксазолидинил, замещенный тиазолидинил или замещенный изотиазолидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V)

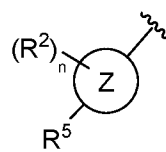
 представляет собой замещенный фуранил, замещенный пирролил, замещенный тиофенил, замещенный имидазол, замещенный пиразол, замещенный оксазол, замещенный изоксазол, замещенный тиазол, замещенный изотиазол, замещенный триазол, замещенный тетразол, замещенный оксадиазол, замещенный тиадиазол или замещенный дитиазол. Согласно некоторым вариантам осуществления



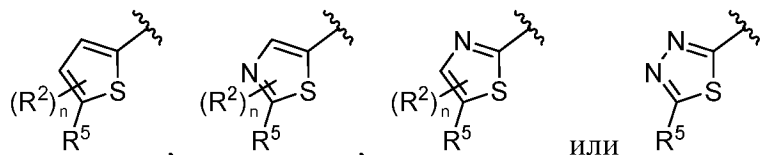
соединения формулы (V) представляет собой замещенный фуранил, замещенный тиофенил, замещенный имидазолил, замещенный оксазолил, замещенный изоксазолил, замещенный триазолил, замещенный изотриазолил, замещенный оксадиазолил, замещенный триадиазолил или замещенный дитриазолил. Согласно некоторым вариантам



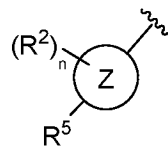
осуществления соединения формулы (V) представляет собой замещенный тиофенил, замещенный триазолил или замещенный триадиазолил. Согласно некоторым



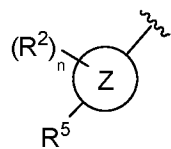
вариантам осуществления соединения формулы (V) представляет собой



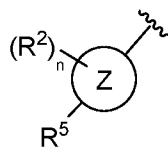
или . Согласно некоторым вариантам



осуществления соединения формулы (V) представляет собой замещенное моноциклическое 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V),

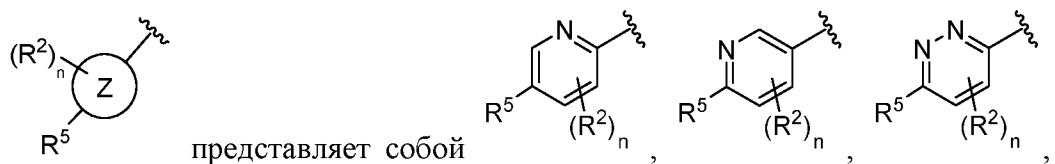


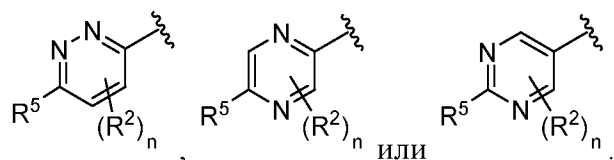
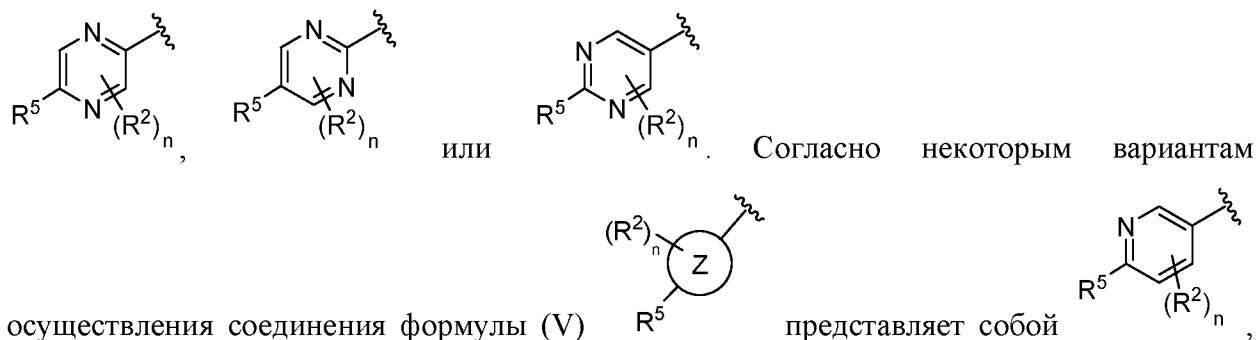
представляет собой замещенное моноциклическое 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 N atoms. Согласно некоторым вариантам осуществления



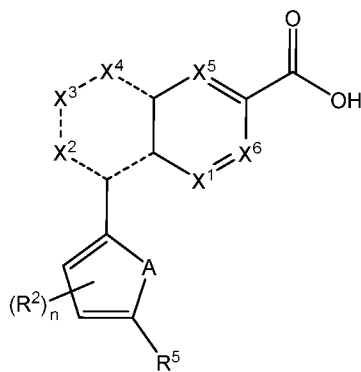
соединения формулы (V) представляет собой замещенный пиридинил, замещенный пиразинил, замещенный пиримидинил, замещенный пиридазинил или замещенный триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

формулы (V) представляет собой





[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V) характеризуется структурой формулы (Va) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (Va)

где

A представляет собой -S-, -CH=N- или -N=CH-.

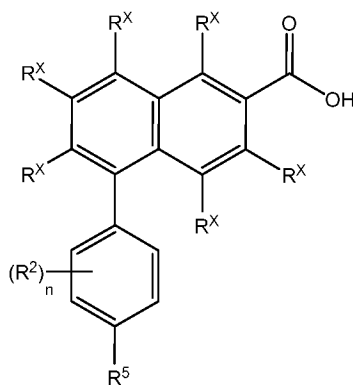
[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) каждый X^1 и X^2 представляет собой CR^X . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^X . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^1 представляет собой CR^X и X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^1 представляет собой CR^X и X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) каждый X^1 и X^2 представляет собой N.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) каждый X^5 и X^6 представляет собой CR^X . Согласно

некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^5 представляет собой N и X^6 представляет собой CR^X . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^5 представляет собой CR^X и X^6 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) каждый X^5 и X^6 представляет собой N.

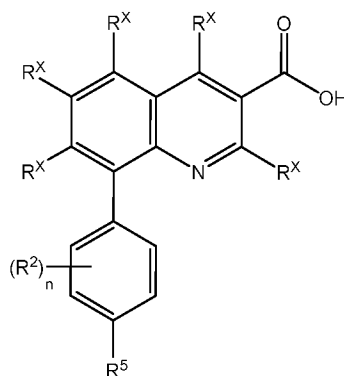
[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) каждый X^3 и X^4 представляет собой CR^X . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^3 представляет собой N и X^4 представляет собой CR^X . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^3 представляет собой CR^X и X^4 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (V) или формулы (Va) X^3 представляет собой NR^X и X^4 представляет собой $C(=O)$.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) характеризуется структурой формулы (IVa):



Формула (IVa).

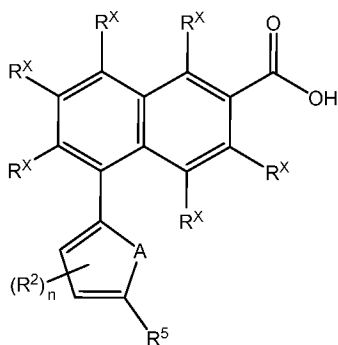
[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) характеризуется структурой формулы (IVb):



Формула (IVb).

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

(Va) характеризуется структурой формулы (Vb) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:

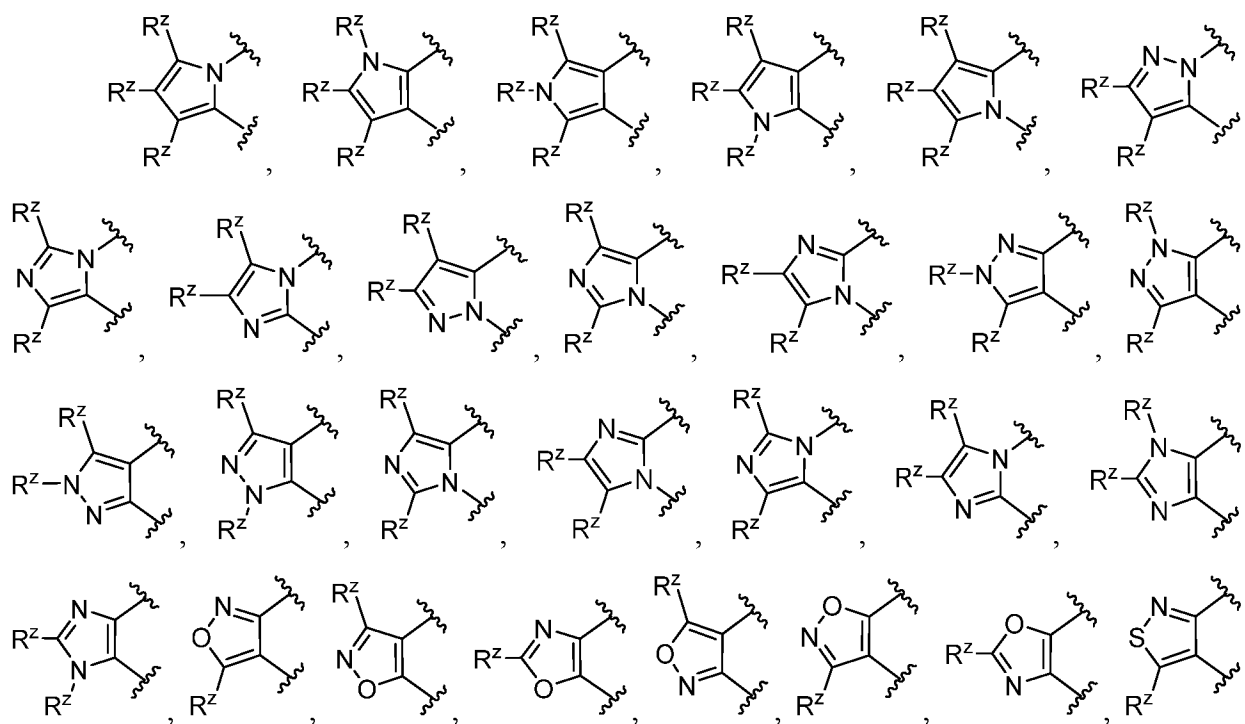


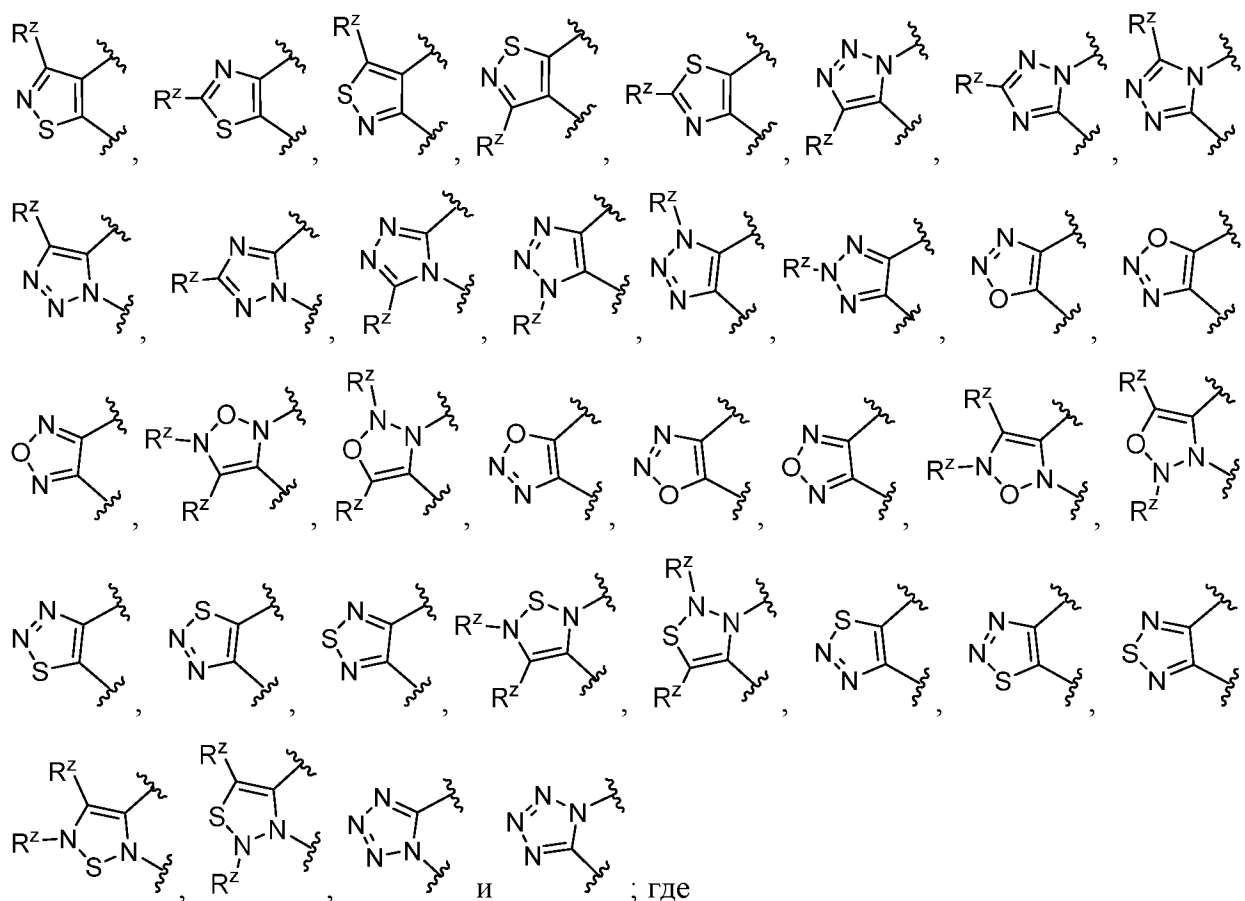
Формула (Vb).

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OR³, -SR³, -CN, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил или замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил; и каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил или замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил; и каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl или -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X

независимо представляет собой водород, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ или $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, циклопропилокси или циклобутилокси. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$ или циклопропилокси. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X независимо представляет собой водород, F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^X представляет собой водород.

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) или формулы (V) каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой NR^X или CR^X , где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) или формулы (V), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

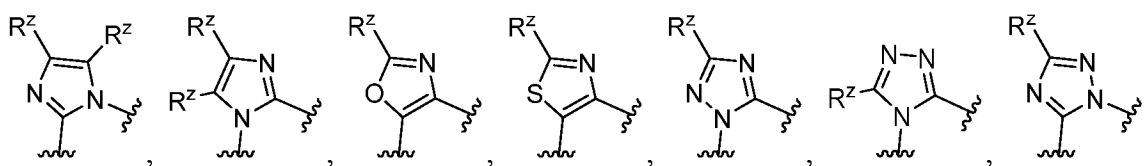


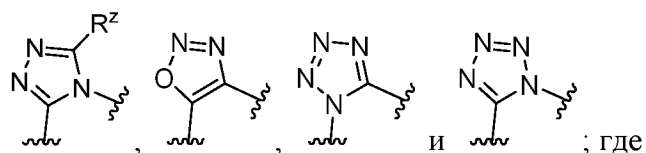


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

[00124] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) или формулы (V), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

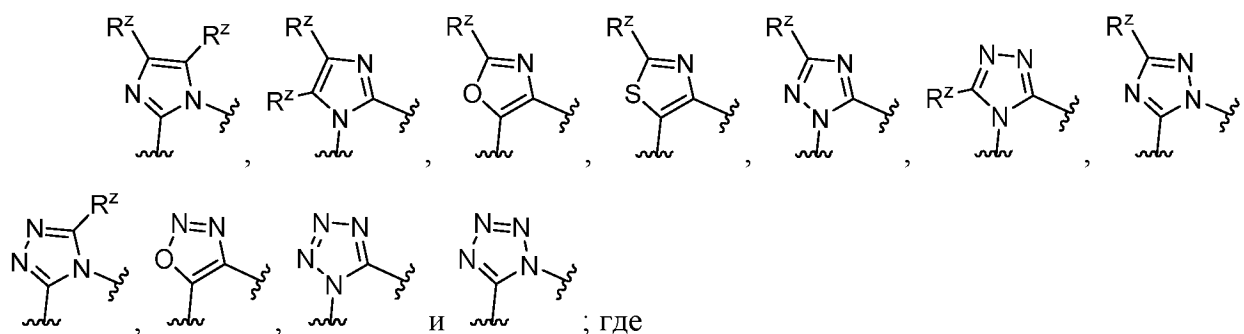




каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

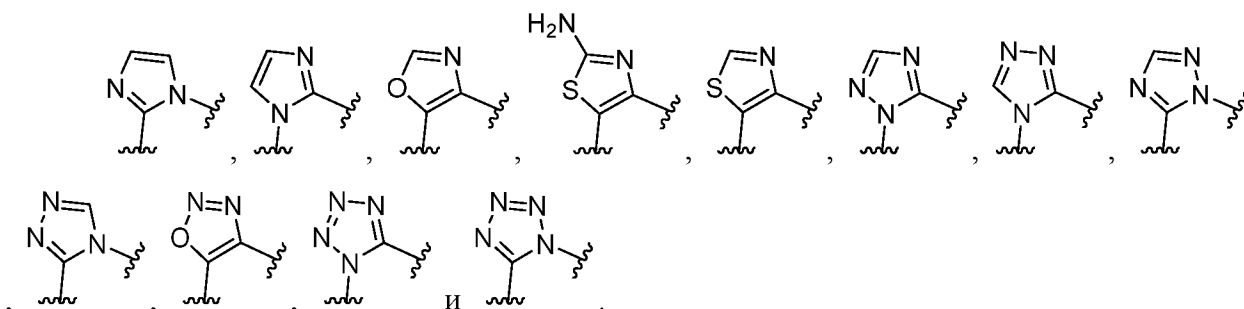
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

[00125] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) или формулы (V), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



каждый R^Z независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CN$ или $-NH_2$.

[00126] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV) или формулы (V), если два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца, 5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



[00127] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

(IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой -F или $-SF_5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой $-SF_5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный C_1-C_6 алкилокси или замещенный C_1-C_6 алкилтио. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, замещенный C_1-C_6 алкилокси или замещенный C_1-C_6 алкилтио. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой C_1-C_6 алкилокси или C_1-C_6 алкилтио, каждый из которых независимо замещен одним из нескольких F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCF_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-SCH_2F$, $-SCHF_2$, $-SCF_3$, $-SCH_2CH_2F$, $-SCH_2CHF_2$, $-SCF_2CH_3$ или $-SCH_2CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCHF_2$ или $-SCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) R^5 представляет собой $-CF_3$.

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или

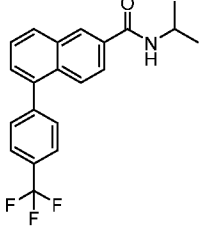
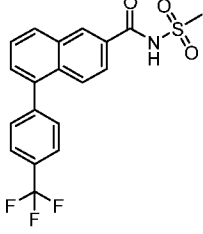
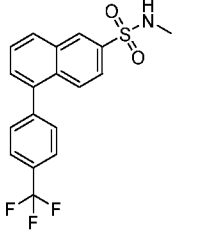
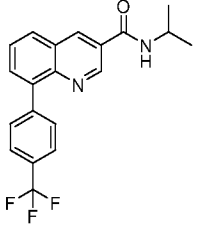
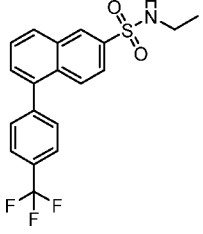
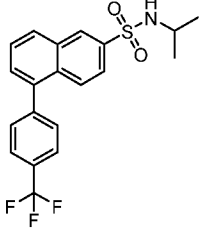
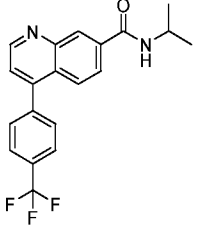
незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

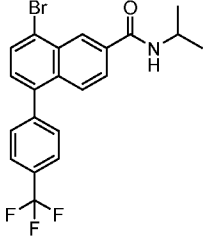
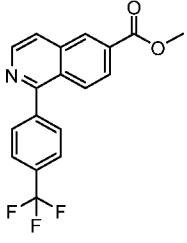
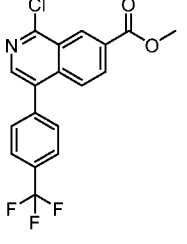
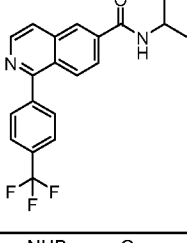
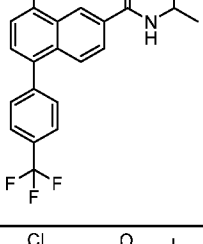
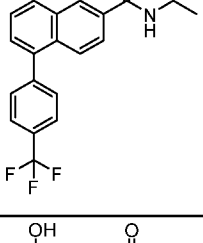
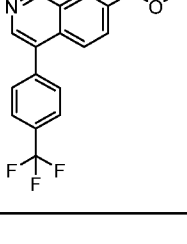
[00129] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R² независимо представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ или -S(=O)₂CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R² независимо представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -OH или -OCH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) каждый R² представляет собой -CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa) или формулы (IVb) каждый R² представляет собой F.

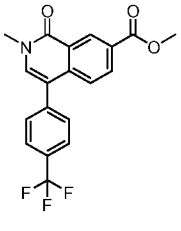
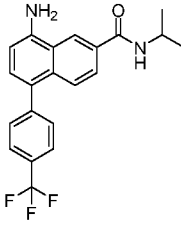
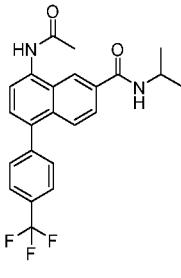
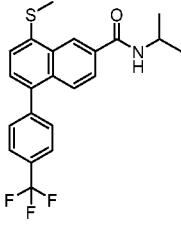
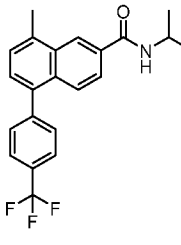
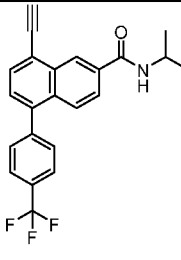
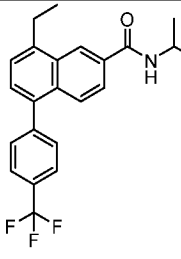
[00130] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) n представляет собой 0.

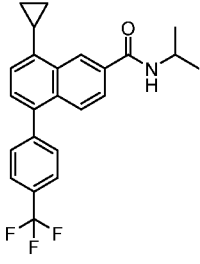
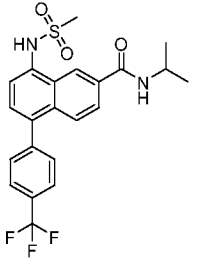
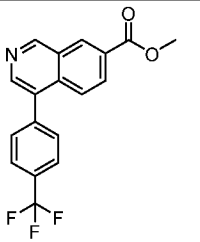
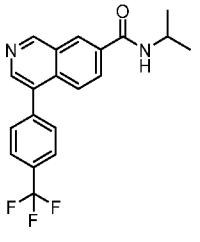
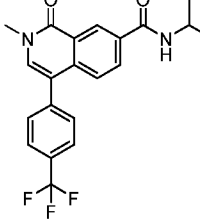
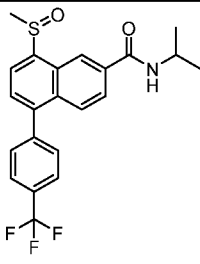
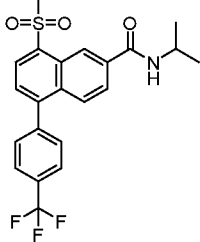
[00131] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

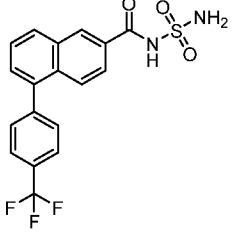
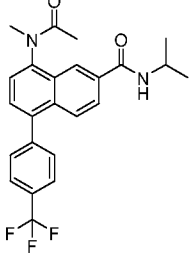
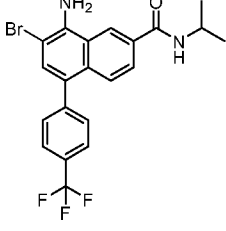
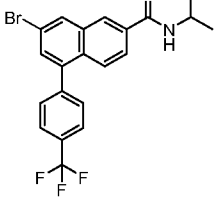
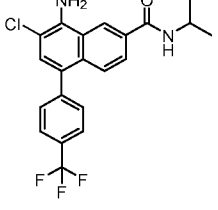
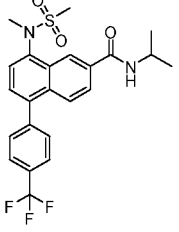
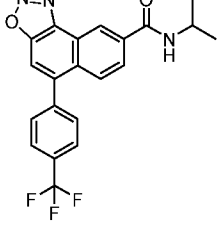
Таблица 1

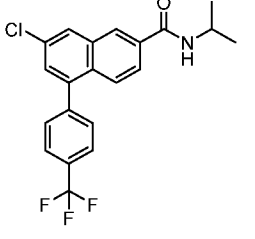
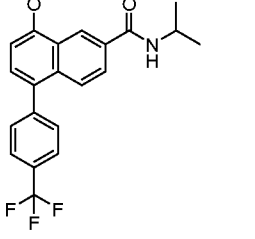
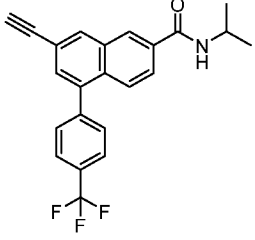
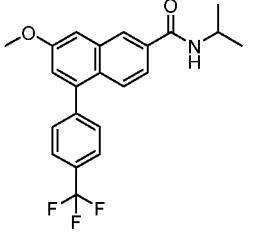
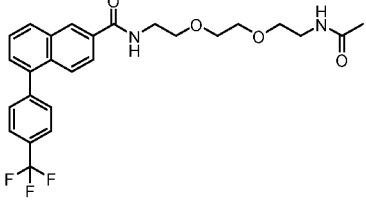
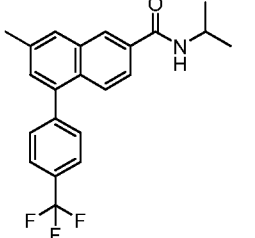
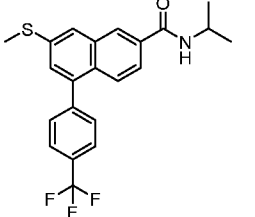
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 1 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 2 |  | N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 3 |  | N-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид |
| 4 |  | N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 5 |  | N-этил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид |
| 6 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид |
| 7 |  | N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-карбоксамид |

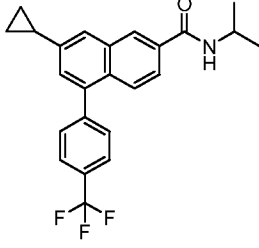
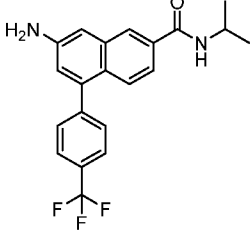
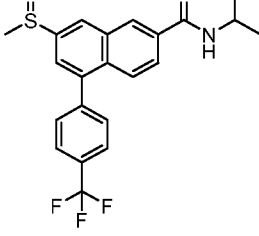
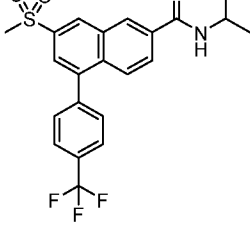
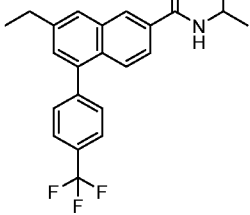
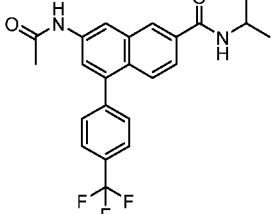
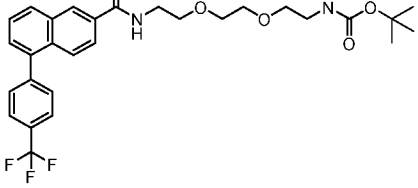
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 8 |  | 8-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 9 |  | метил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохиолин-6-карбоксилат |
| 10 |  | метил-1-хлор-4-[4-(трифторметил)фенил]изохиолин-7-карбоксилат |
| 11 |  | N-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохиолин-6-карбоксамид |
| 12 |  | трет-бутил(7-(изопропилкарбамоил)-4-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)карбамат |
| 13 |  | 8-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 14 |  | метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]-2H-изохиолин-7-карбоксилат |

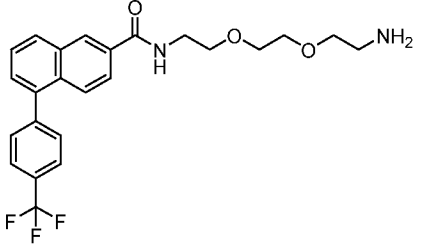
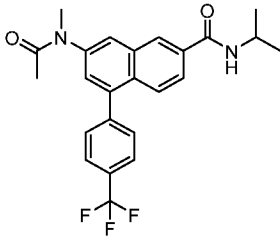
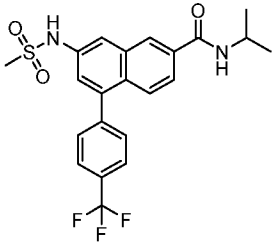
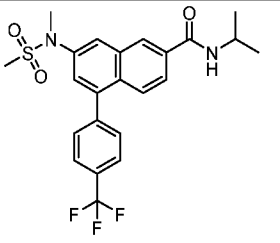
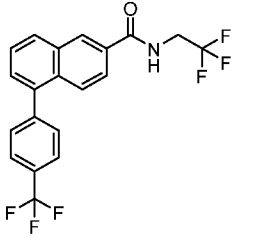
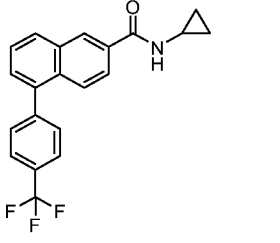
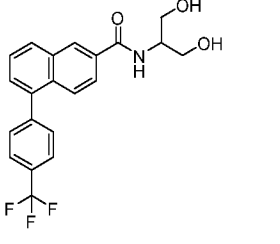
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 15 |  | метил-2-метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат |
| 16 |  | 8-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 17 |  | 8-ацетидамо-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 18 |  | N-изопропил-8-метилсульфанил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 19 |  | N-изопропил-8-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 20 |  | 8-этинил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 21 |  | 8-этил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

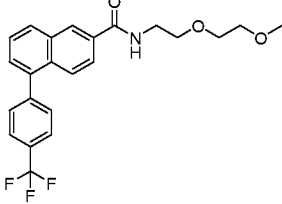
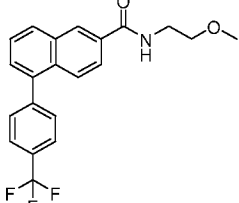
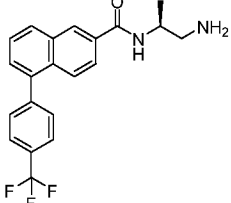
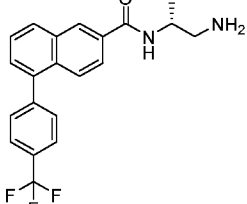
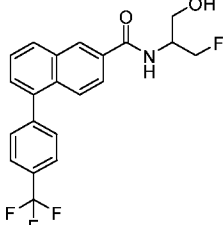
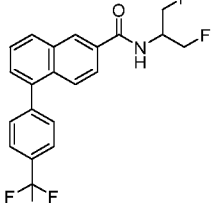
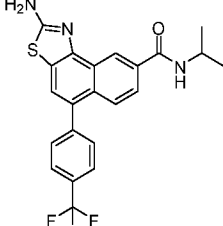
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 22 |  | 8-циклопропил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 23 |  | N-изопропил-8-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 24 |  | метил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат |
| 25 |  | N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксамид |
| 26 |  | N-изопропил-2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоксамид |
| 27 |  | N-изопропил-8-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 28 |  | N-изопропил-8-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 29 |  | N-сульфамойл-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 30 |  | N-изопропил-8-(N-метилацетамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 31 |  | 8-амино-7-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 32 |  | 7-бром-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 33 |  | 8-амино-7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 34 |  | N-изопропил-8-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 35 |  | N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]бензо[e][1.2.3]бензоксадиазол-8-карбоксамид |

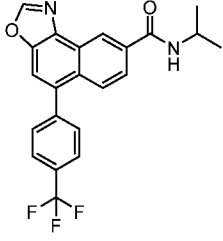
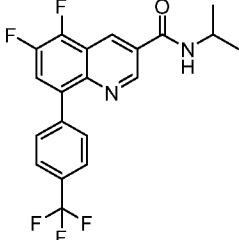
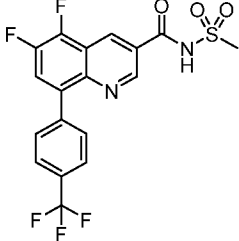
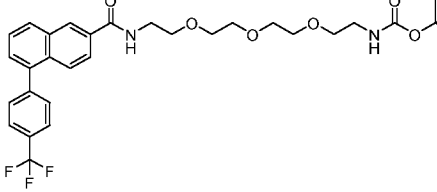
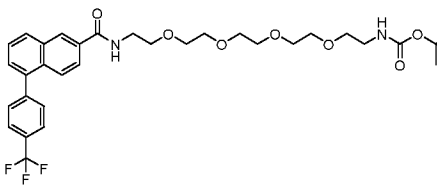
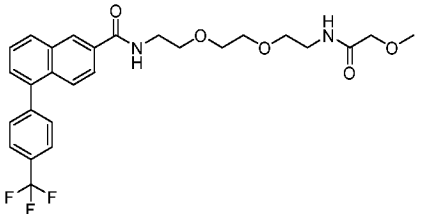
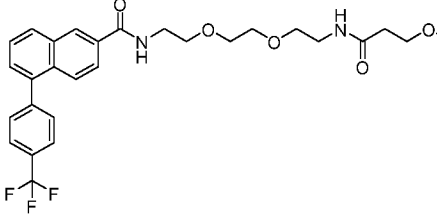
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 36 |  | 7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 37 |  | N-изопропил-8-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 38 |  | 7-этинил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 39 |  | N-изопропил-7-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 40 |  | N-(2-(2-(2-ацетамидоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 41 |  | N-изопропил-7-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 42 |  | N-изопропил-7-(метилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

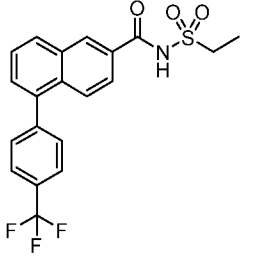
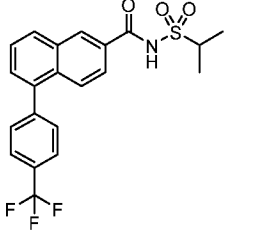
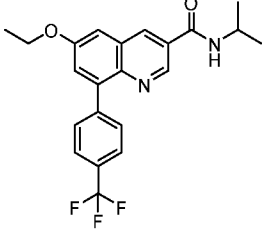
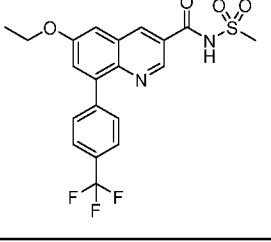
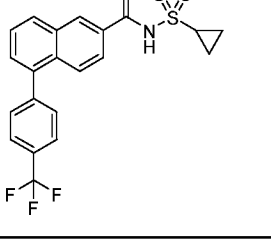
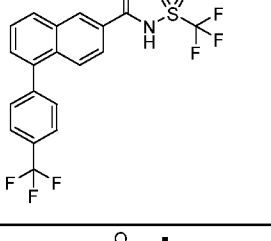
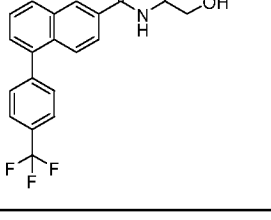
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 43 |  | 7-циклопропил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 44 |  | 7-амино-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 45 |  | N-изопропил-7-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 46 |  | N-изопропил-7-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 47 |  | 7-этил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 48 |  | 7-ацетидамо-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 49 |  | трет-бутил(2-(2-(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида)этокси)этокси)этил)карбамат |

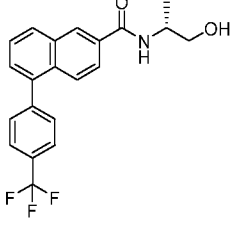
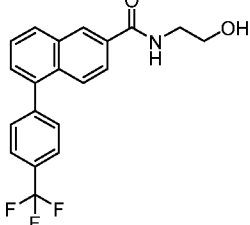
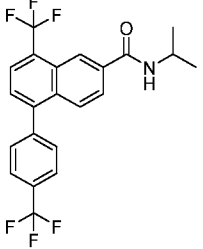
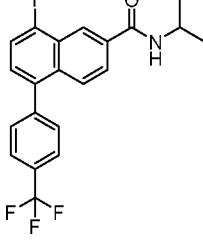
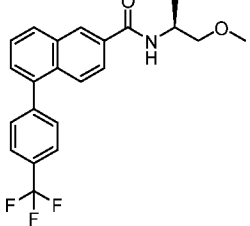
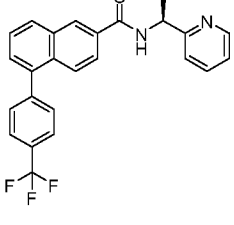
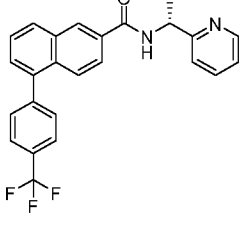
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 50 |  | N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 51 |  | N-изопропил-7-(N-метилацетамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 52 |  | N-изопропил-7-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 53 |  | N-изопропил-7-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 54 |  | N-(2,2,2-трифторэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 55 |  | N-циклопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 56 |  | N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

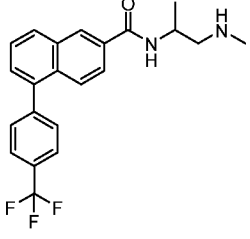
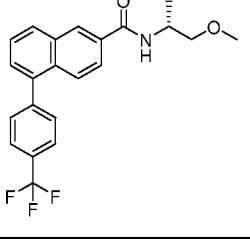
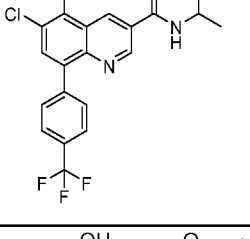
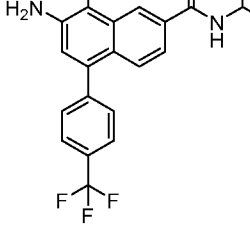
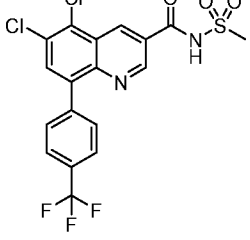
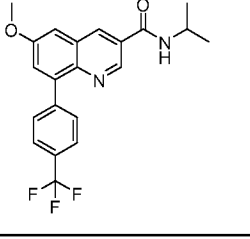
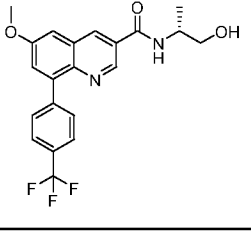
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 57 |  | N-(2-(2-метоксиэтокс)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 58 |  | N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 59 |  | (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 60 |  | (R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 61 |  | N-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 62 |  | N-(1,3-дифторпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 63 |  | 2-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид |

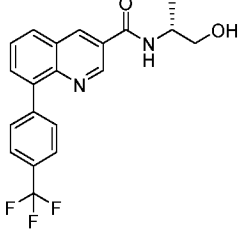
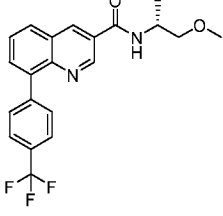
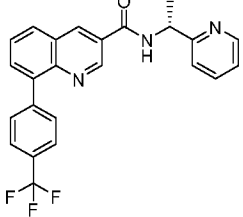
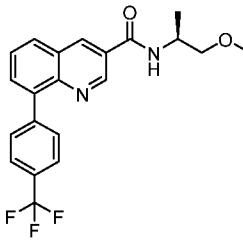
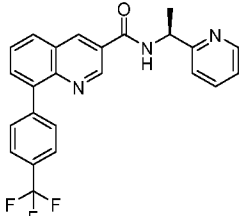
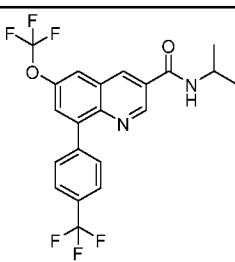
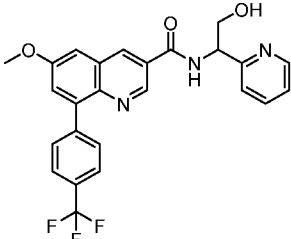
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| 64 | | (S)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 65 | | (R)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 66 | | (S)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 67 | | (R)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 68 | | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид |
| 69 | | (S)-N-(1-морфолинопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 70 | | (R)-N-(1-морфолинопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

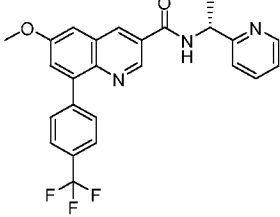
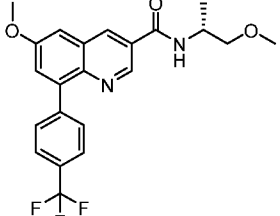
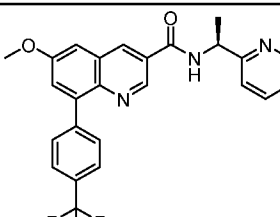
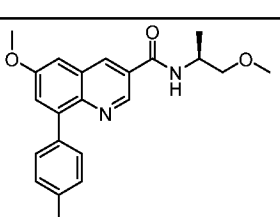
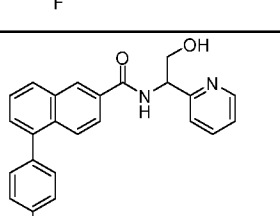
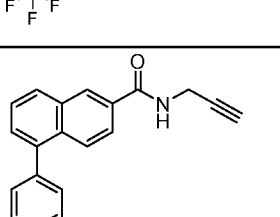
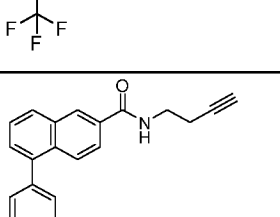
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 71 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]оксазол-8-карбоксамид |
| 72 |  | 5,6-дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 73 |  | 5,6-дифтор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 74 |  | трет-бутил(1-оксо-1-(5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-ил)-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ил)карбамат |
| 75 |  | трет-бутил(1-оксо-1-(5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-ил)-5,8,11,14-тетраокса-2-азагексадекан-16-ил)карбамат |
| 76 |  | N-(4-оксо-2,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 77 |  | N-(5-оксо-2,9,12-триокса-6-азатетрадекан-14-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

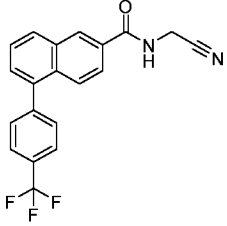
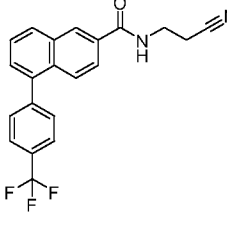
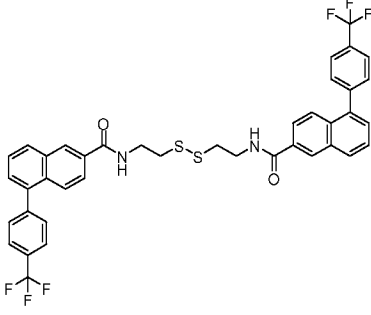
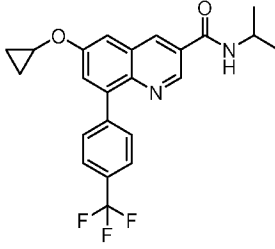
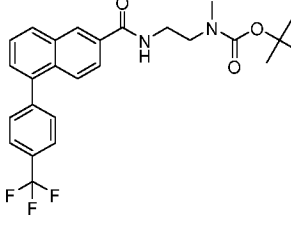
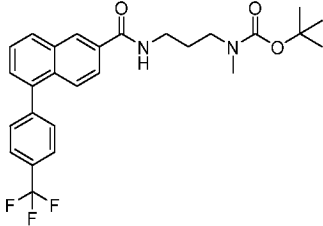
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 78 |  | N-(этилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 79 |  | N-(изопропилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 80 |  | 6-этокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 81 |  | 6-этокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 82 |  | N-(циклопропилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 83 |  | 5-(4-(трифторметил)фенил)-N-((трифторметил)сульфонил)-2-нафтамид |
| 84 |  | (S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 85 |  | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 86 |  | N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 87 |  | N-изопропил-8-(трифторметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 88 |  | 8-йод-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 89 |  | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 90 |  | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 91 |  | (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 92 |  | N-(1-(метиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 93 |  | (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 94 |  | 5,6-Дихлор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 95 |  | 7-амино-8-гидрокси-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 96 |  | 5,6-дихлор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 97 |  | N-изопропил-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 98 |  | N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 99 |  | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 100 |  | (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 101 |  | (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 102 |  | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 103 |  | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 104 |  | N-изопропил-6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 105 |  | N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 106 |  | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 107 |  | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 108 |  | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 109 |  | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 110 |  | N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 111 |  | N-(проп-2-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 112 |  | N-(бут-3-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 113 |  | N-(цианометил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 114 |  | N-(2-цианоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 115 |  | N,N'-(дисульфандиилбис(этан-2,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид) |
| 116 |  | 6-циклопропокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 117 |  | трет-бутилметил(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)карбамат |
| 118 |  | трет-бутилметил(3-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)карбамат |

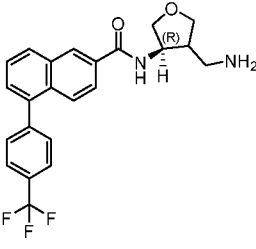
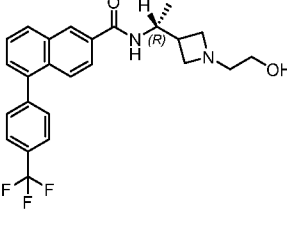
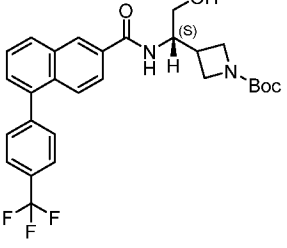
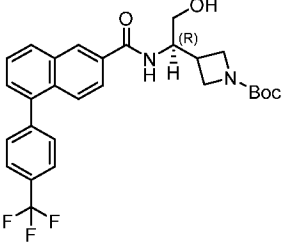
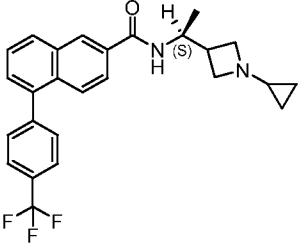
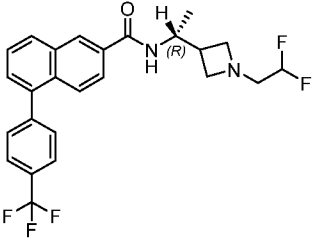
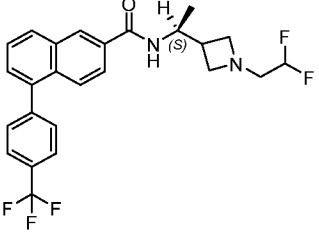
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|--|
| 119 | | N,N'-(дисульфандиилбис(пропан-3,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид) |
| 120 | | S-(3-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-карботиолят |
| 121 | | N-(1-фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 122 | | 6-циклопропокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 123 | | N-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 124 | | N-(2-(метиламино)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 125 | | N-(2-(N-метилцианамидо)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

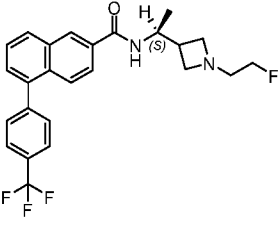
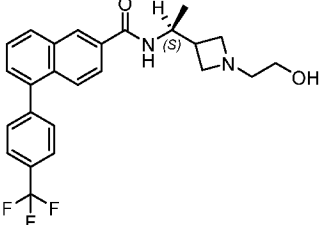
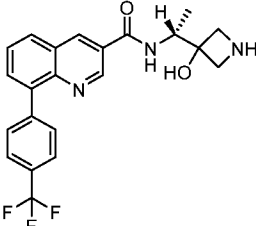
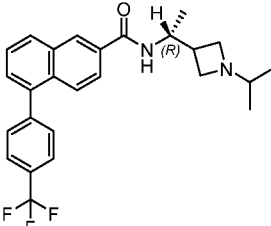
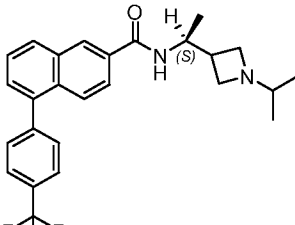
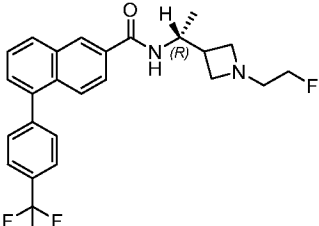
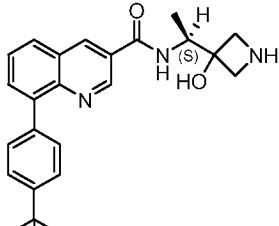
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|--|
| 126 | | N-(3-(метиламино)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 127 | | N-(3-(N-метилцианамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 128 | | (S)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 129 | | (R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

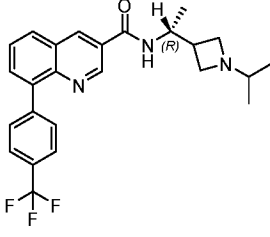
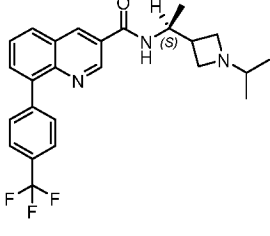
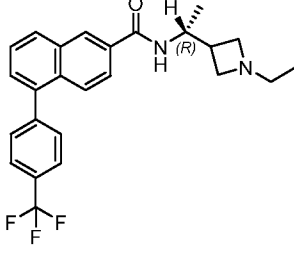
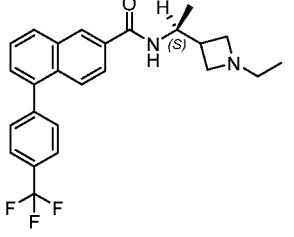
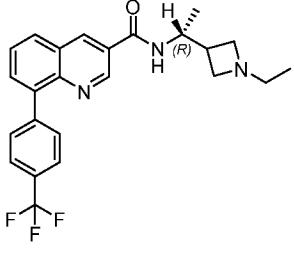
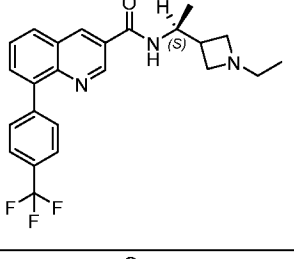
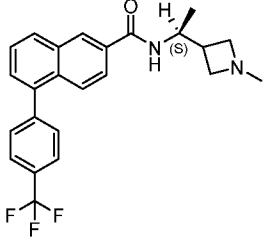
[00132] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

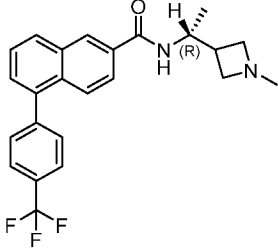
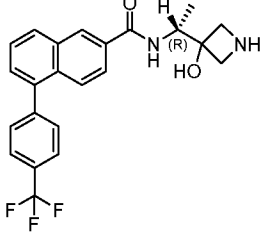
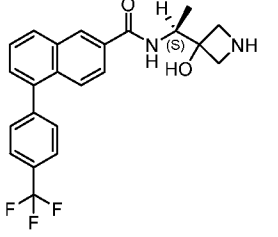
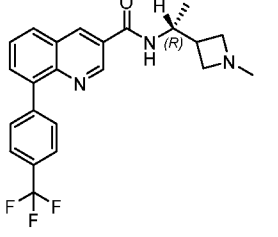
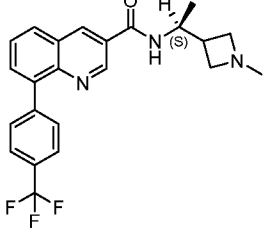
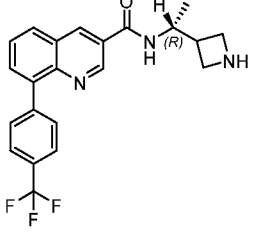
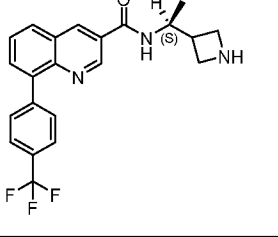
Таблица 2

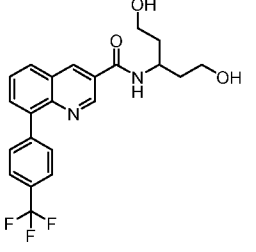
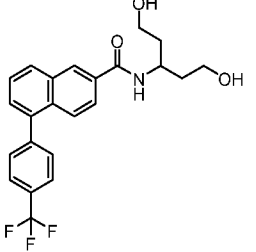
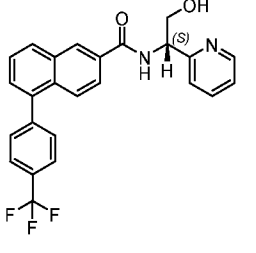
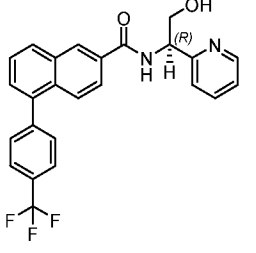
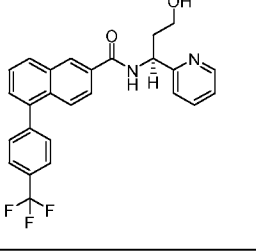
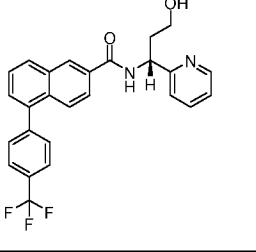
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| 130 | | N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 131 | | N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

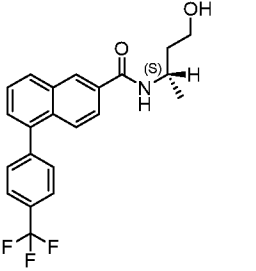
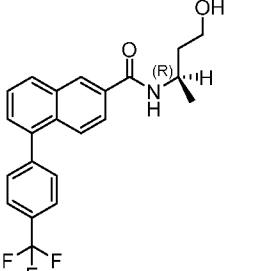
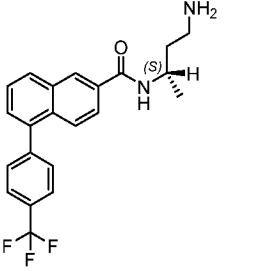
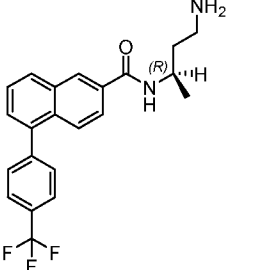
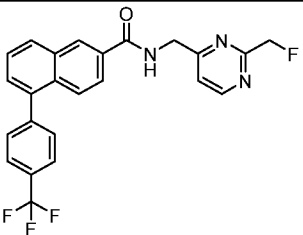
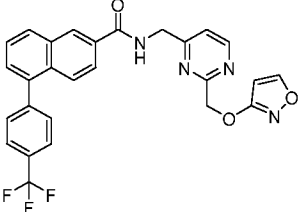
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 132 |  | <i>N</i> -[(3R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 133 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 134 |  | трет-бутил-3-[(1S)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат |
| 135 |  | трет-бутил-3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат |
| 136 |  | <i>N</i> -[(1S)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 137 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 138 |  | <i>N</i> -[(1S)-1-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

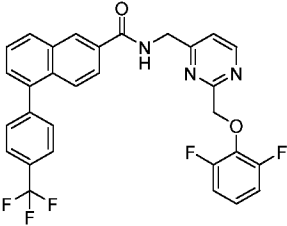
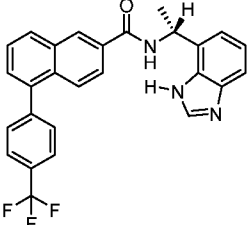
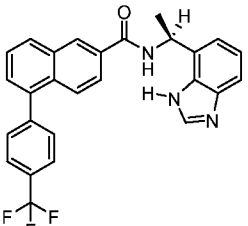
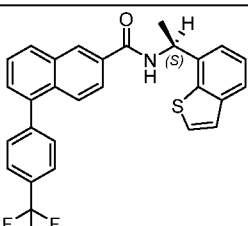
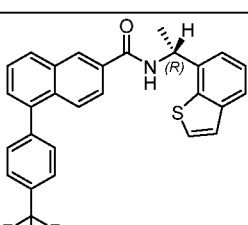
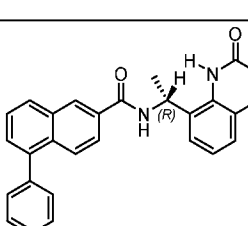
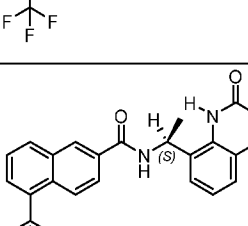
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 139 |  | N-[(1S)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 140 |  | N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 141 |  | (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 142 |  | N-[(1R)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 143 |  | N-[(1S)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 144 |  | (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-2-нафтамид |
| 145 |  | N-[(1S)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |

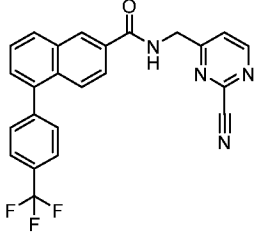
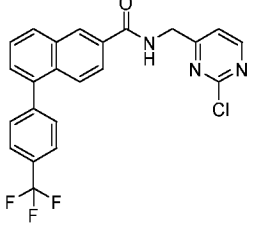
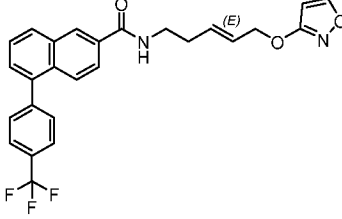
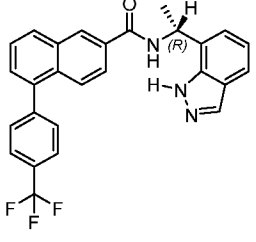
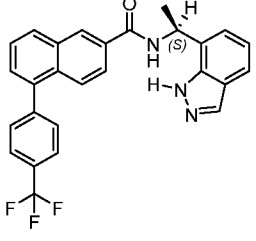
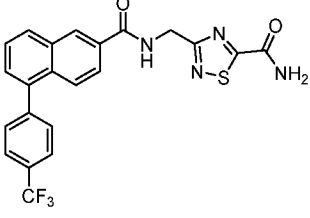
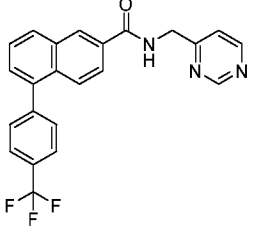
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 146 |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 147 |  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 148 |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 149 |  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 150 |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 151 |  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 152 |  | <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

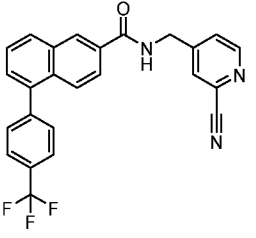
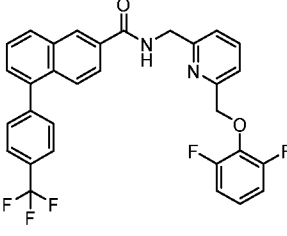
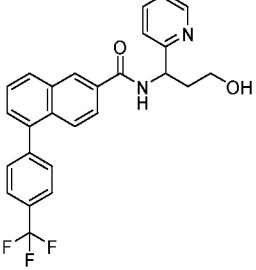
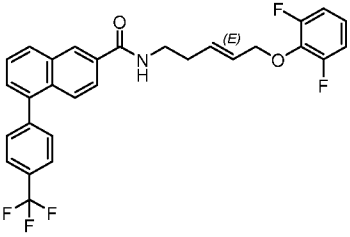
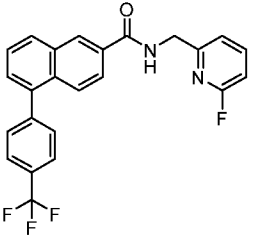
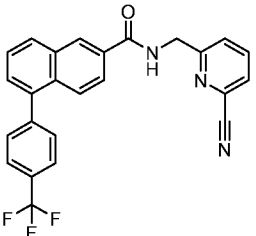
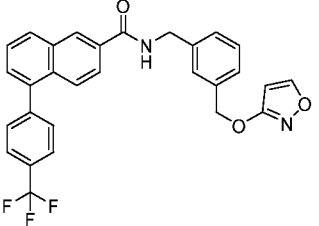
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 153 |  | N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 154 |  | (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 155 |  | (S)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 156 |  | N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 157 |  | N-[(1S)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 158 |  | N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 159 |  | N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |

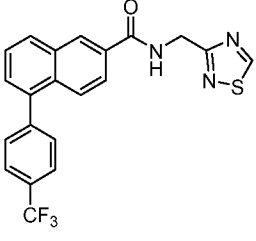
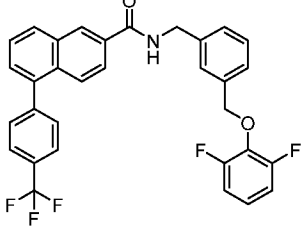
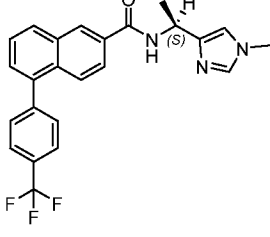
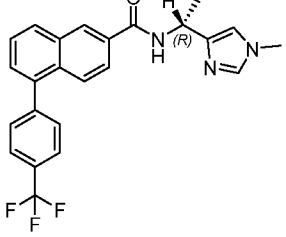
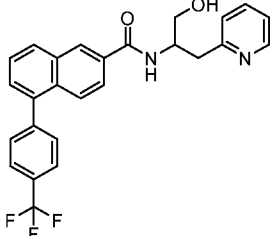
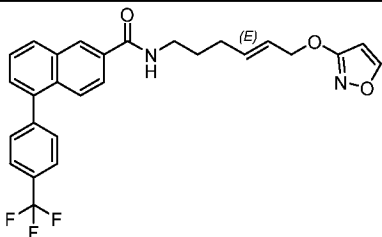
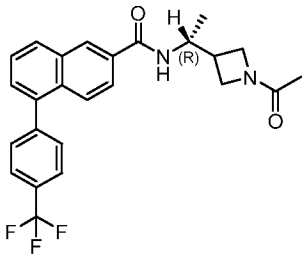
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 160 |  | N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 161 |  | N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 162 |  | N-[(1S)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 163 |  | N-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 164 |  | (S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 165 |  | (R)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

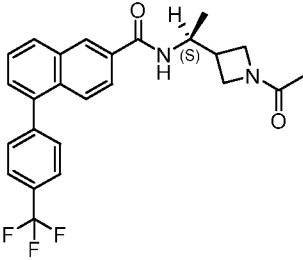
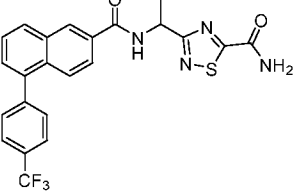
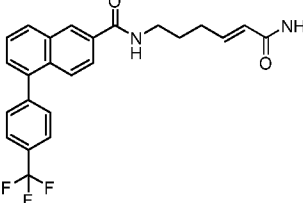
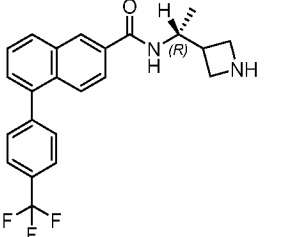
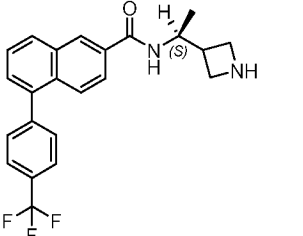
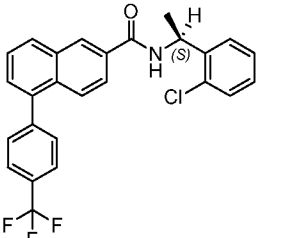
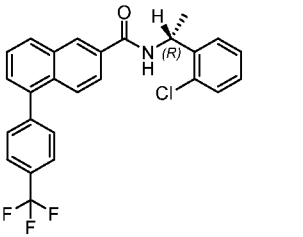
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 166 |  | N-[(1S)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 167 |  | N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 168 |  | (S)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 169 |  | (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 170 |  | N-((2-(фторметил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 171 |  | N-((2-((изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

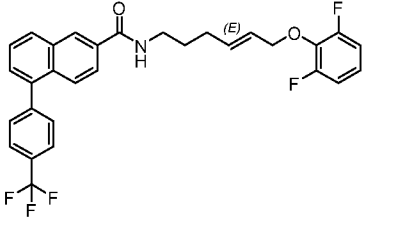
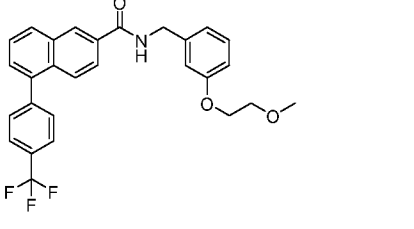
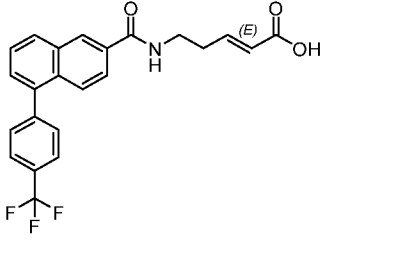
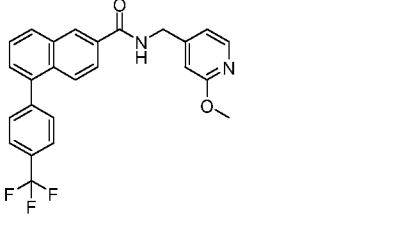
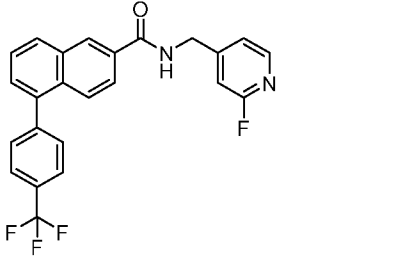
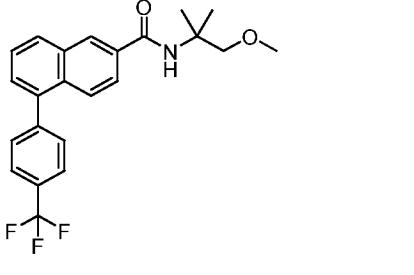
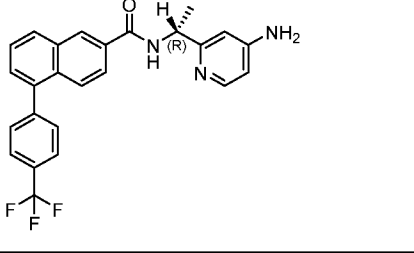
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 172 |  | N-((2-((2,6-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 173 |  | N-[(1R)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 174 |  | N-[(1S)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 175 |  | N-[(1S)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 176 |  | N-[(1R)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 177 |  | N-[(1R)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 178 |  | N-[(1S)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 179 |  | N-((2-цианопиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 180 |  | N-((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 181 |  | N-[(E)-5-изоксазол-3-илоксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 182 |  | N-[(1R)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 183 |  | N-[(1S)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 184 |  | 3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид |
| 185 |  | N-(пиримидин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

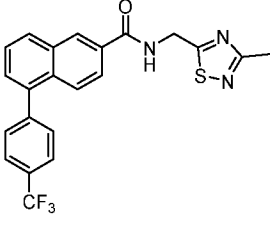
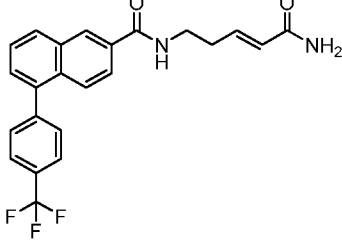
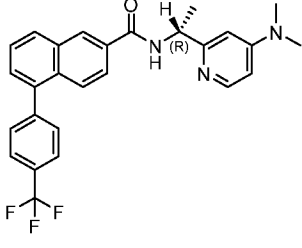
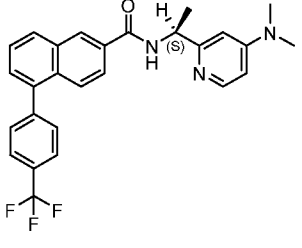
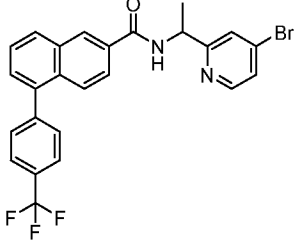
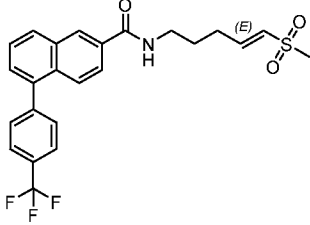
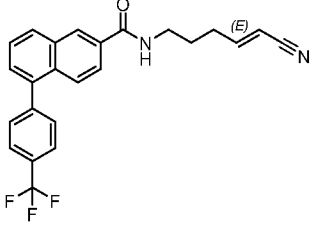
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 186 |  | N-((2-цианопиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 187 |  | N-(((6-((2,6-дифторфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 188 |  | N-[3-гидрокси-1-(2-пиридил)пропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 189 |  | N-[(E)-5-(2,6-дифторфенокси)пент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 190 |  | N-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 191 |  | N-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 192 |  | N-(3-((изоксазол-3-илокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 193 |  | N-((1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 194 |  | N-(3-((2,6-дифторфенокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 195 |  | (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 196 |  | (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 197 |  | N-(1-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 198 |  | N-[(E)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 199 |  | (R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

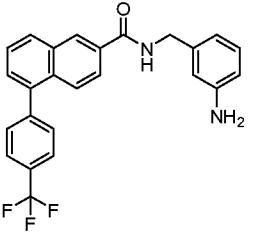
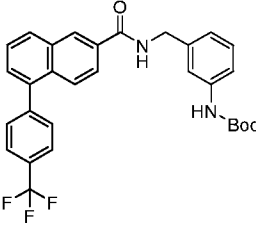
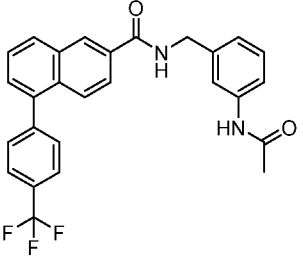
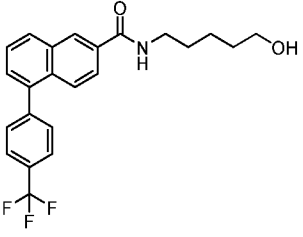
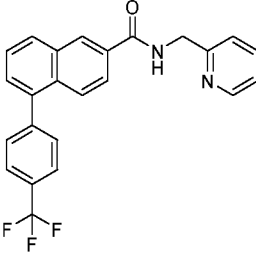
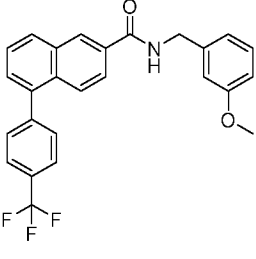
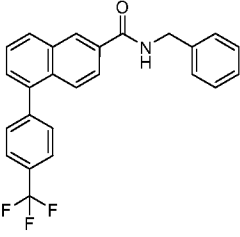
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 200 |  | (S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 201 |  | 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид |
| 202 |  | N-[(E)-6-амино-6-оксо-гекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 203 |  | (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 204 |  | (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 205 |  | (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 206 |  | (R)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

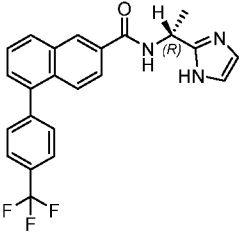
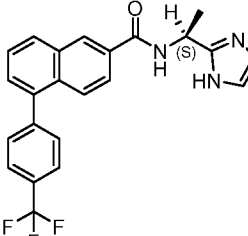
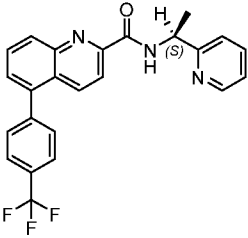
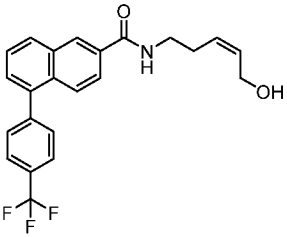
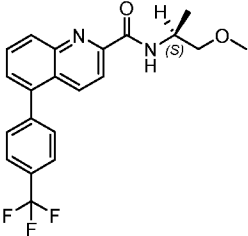
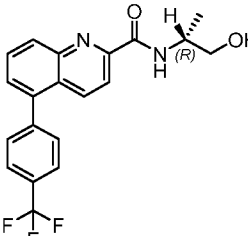
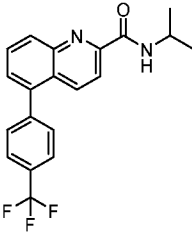
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 207 |  | <i>N</i> -[(<i>E</i>)-6-(2,6-дифторфеноксигекс-4-енил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 208 |  | <i>N</i> -(3-(2-метоксиэтоксигбензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 209 |  | (<i>E</i>)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еновая кислота |
| 210 |  | <i>N</i> -((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 211 |  | <i>N</i> -((2-фторпиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 212 |  | <i>N</i> -(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 213 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

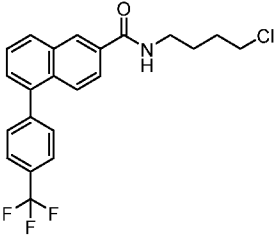
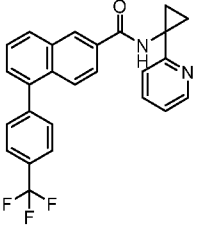
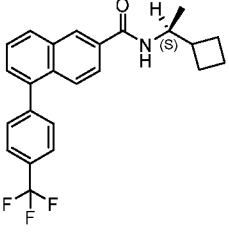
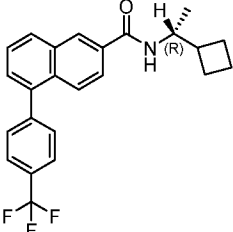
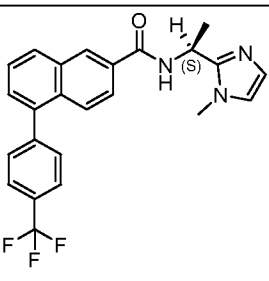
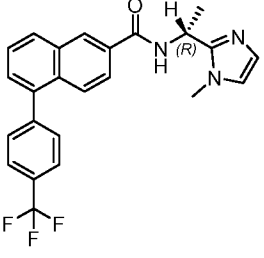
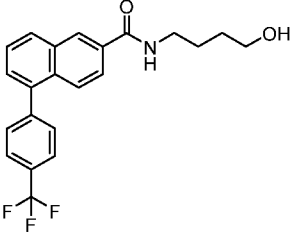
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| 214 | | (S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 215 | | N-(3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 216 | | N-[(Z)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 217 | | N-[(E)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 218 | | (R)-N-[1-(2-амино-3-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 219 | | (S)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 220 | | N-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

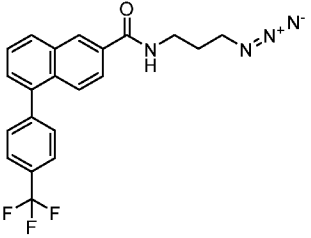
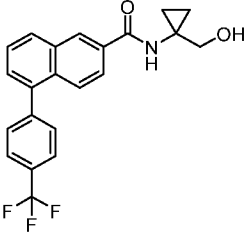
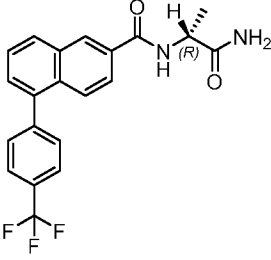
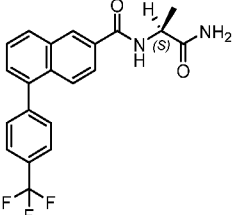
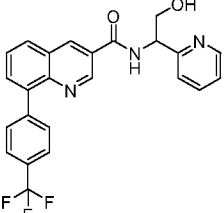
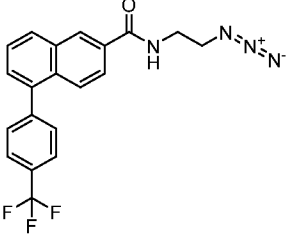
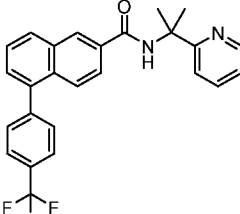
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 221 |  | N-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 222 |  | N-[(E)-5-амино-5-оксопент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 223 |  | (R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 224 |  | (S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 225 |  | N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 226 |  | N-[(E)-5-метилсульфонилпент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 227 |  | N-[(E)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |

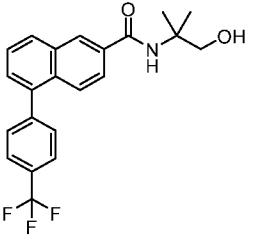
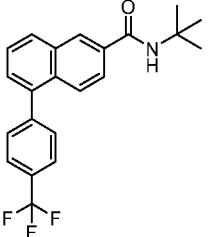
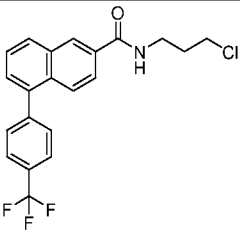
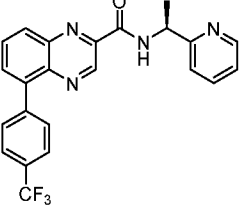
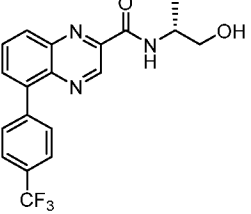
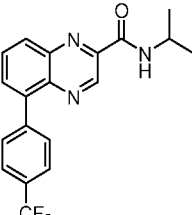
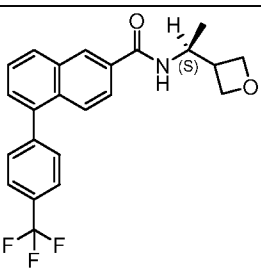
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| 228 | | <i>N</i> -[(<i>Z</i>)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 229 | | <i>N</i> -(пиридин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 230 | | метил(<i>E</i>)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еноат |
| 231 | | <i>N</i> -(5-циано-5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 232 | | (<i>S</i>)-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метокси- <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)этил)хинолин-3-карбоксамид |
| 233 | | (<i>R</i>)-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)- <i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксихинолин-3-карбоксамид |
| 234 | | <i>N</i> -(3-(3-метоксипропанамидо)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

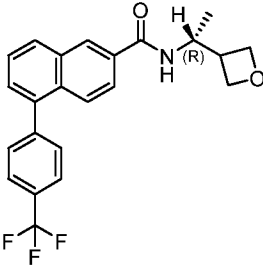
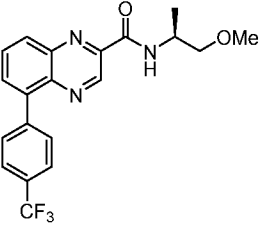
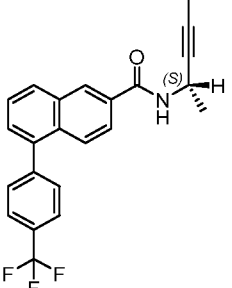
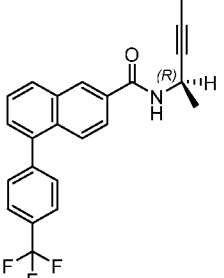
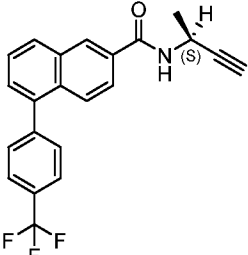
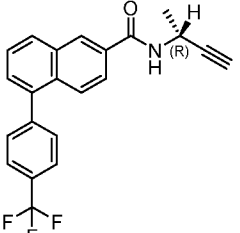
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 235 |  | N-(3-аминобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 236 |  | трет-бутил(3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)фенил)карбамат |
| 237 |  | N-(3-ацетамидобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 238 |  | N-(5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 239 |  | N-(пиридин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 240 |  | N-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 241 |  | N-бензил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

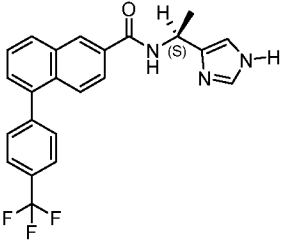
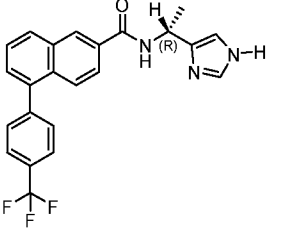
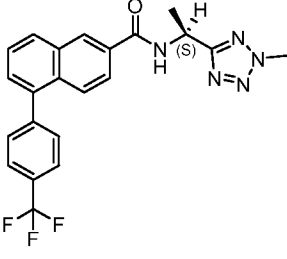
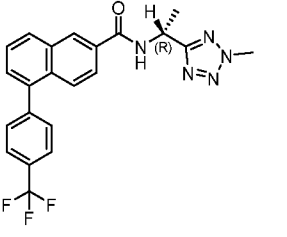
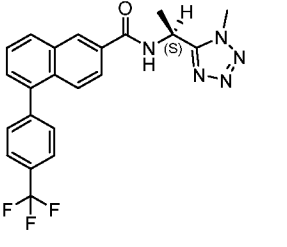
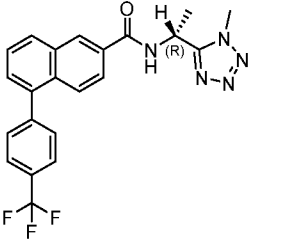
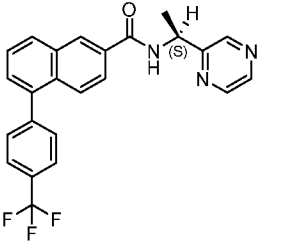
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 242 |  | (R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 243 |  | (S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 244 |  | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид |
| 245 |  | N-[(E)-5-гидроксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 246 |  | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид |
| 247 |  | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид |
| 248 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 249 |  | N-(4-хлорбутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 250 |  | N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 251 |  | (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 252 |  | (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 253 |  | (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 254 |  | (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 255 |  | N-(4-гидроксибутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

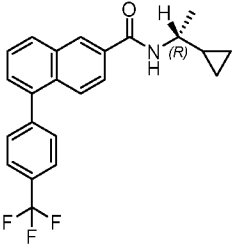
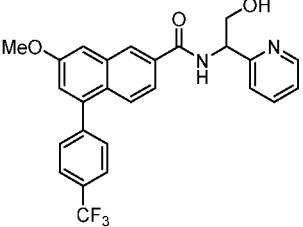
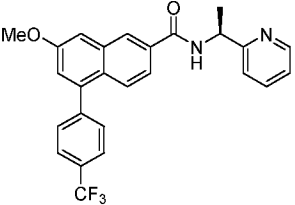
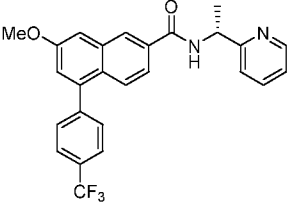
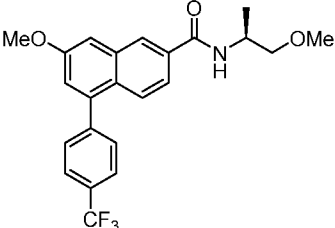
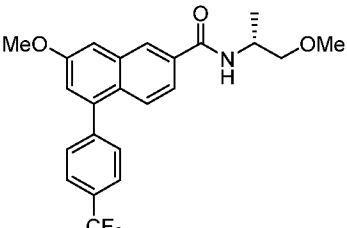
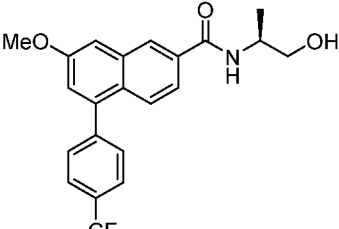
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 256 |  | N-(3-азидопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 257 |  | N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 258 |  | (R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 259 |  | (S)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 260 |  | N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 261 |  | N-(2-азидоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 262 |  | N-(2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

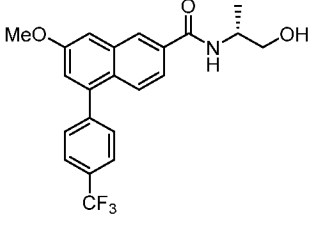
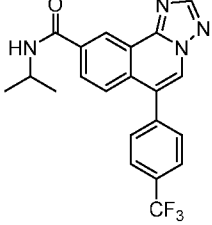
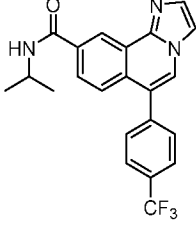
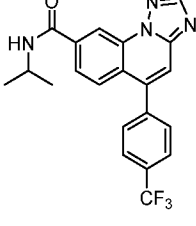
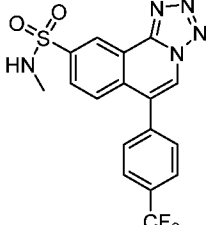
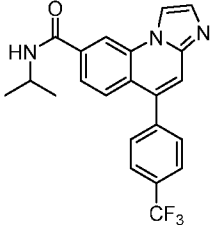
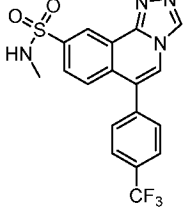
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 263 |  | <i>N</i> -(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 264 |  | <i>N</i> -(трет-бутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 265 |  | <i>N</i> -(3-хлорпропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 266 |  | <i>(S)</i> - <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид |
| 267 |  | <i>(R)</i> - <i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид |
| 268 |  | <i>N</i> -изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид |
| 269 |  | <i>(S)</i> - <i>N</i> -(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

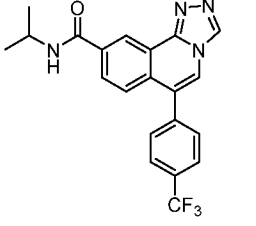
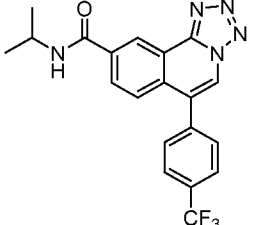
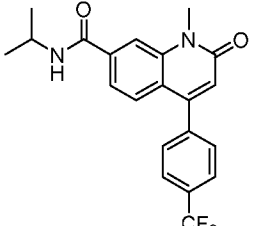
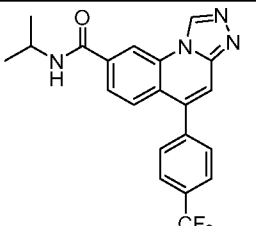
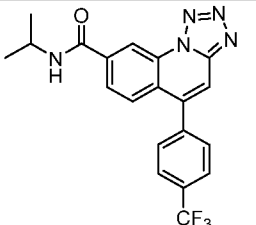
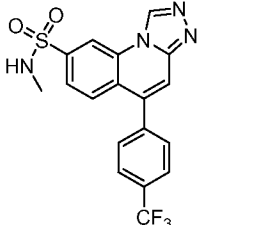
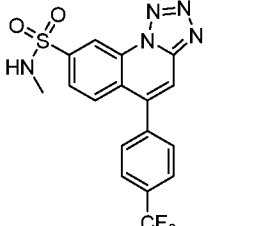
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 270 |  | (R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 271 |  | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид |
| 272 |  | (S)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 273 |  | (R)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 274 |  | (S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 275 |  | (R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

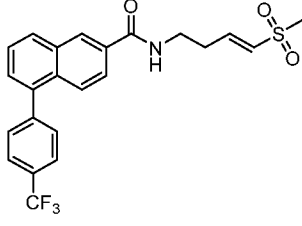
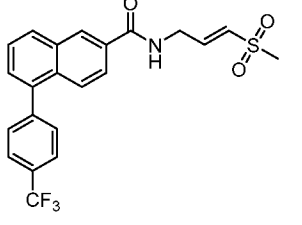
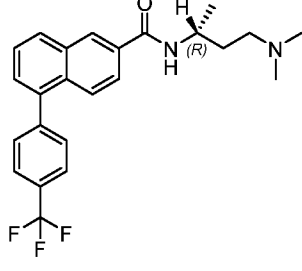
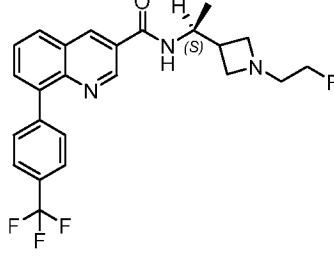
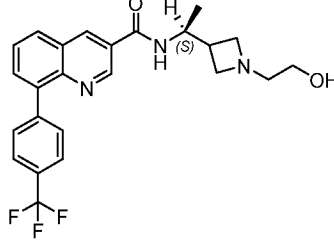
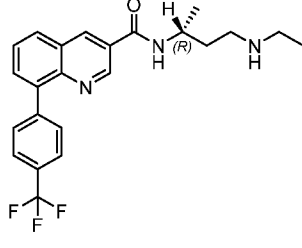
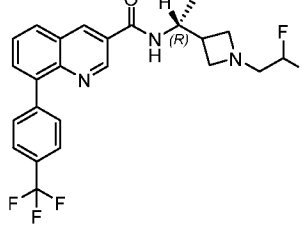
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 276 |  | (S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 277 |  | (R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 278 |  | (S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 279 |  | (R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 280 |  | (S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 281 |  | (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 282 |  | (S)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

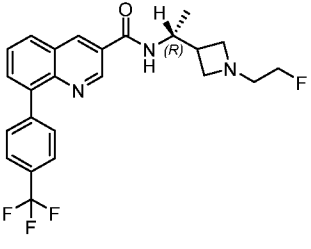
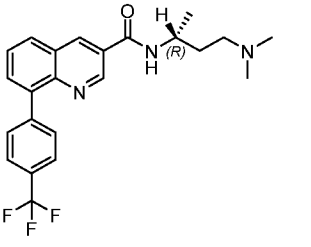
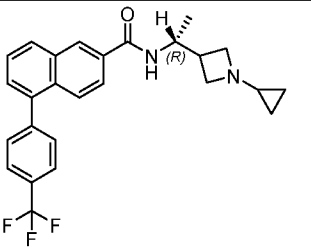
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| 283 | | (R)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 284 | | (S)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 285 | | (R)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 286 | | (R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 287 | | (S)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 288 | | N-(3-фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 289 | | (S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 290 |  | (R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 291 |  | N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 292 |  | (S)-7-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 293 |  | (R)-7-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 294 |  | (S)-7-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 295 |  | (R)-7-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 296 |  | (S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 297 |  | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 298 |  | N-изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохиолин-9-карбоксамид |
| 299 |  | N-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохиолин-9-карбоксамид |
| 300 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хиолин-8-карбоксамид |
| 301 |  | N-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохиолин-9-сульфонамид |
| 302 |  | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хиолин-8-карбоксамид |
| 303 |  | N-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохиолин-9-сульфонамид |

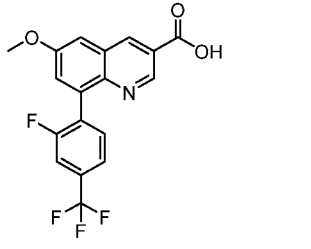
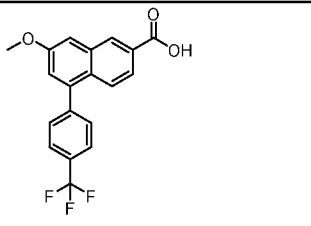
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 304 |  | <i>N</i> -изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-карбоксамид |
| 305 |  | <i>N</i> -изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксамид |
| 306 |  | <i>N</i> -изопропил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксамид |
| 307 |  | <i>N</i> -изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксамид |
| 308 |  | <i>N</i> -изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид |
| 309 |  | <i>N</i> -метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-сульфонамид |
| 310 |  | <i>N</i> -метил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-сульфонамид |

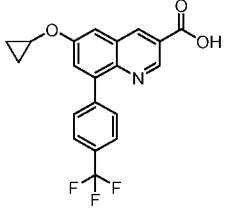
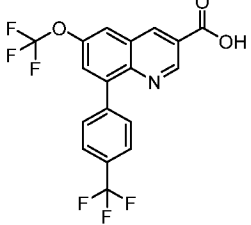
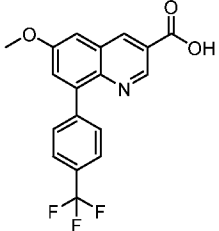
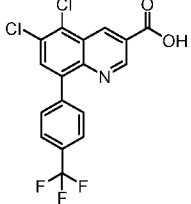
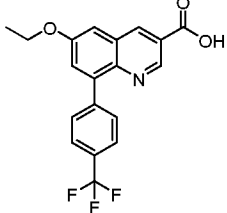
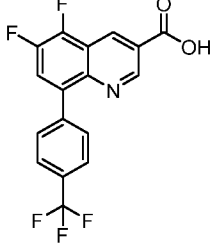
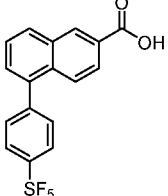
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 311 |  | (E)-N-(4-(метилсульфонил)бут-3-ен-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 312 |  | (E)-N-(3-(метилсульфонил)аллил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |
| 313 |  | N-[(1R)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид |
| 314 |  | N-[(1S)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 315 |  | N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 316 |  | N-[(1R)-3-(этиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 317 |  | (R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |

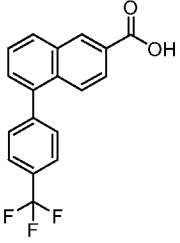
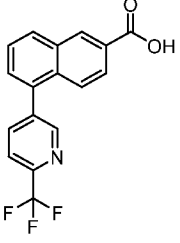
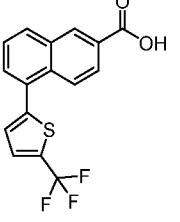
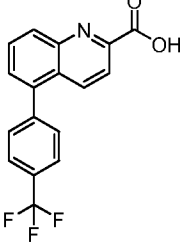
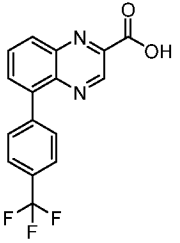
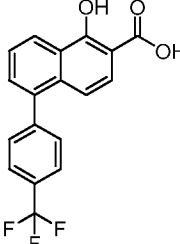
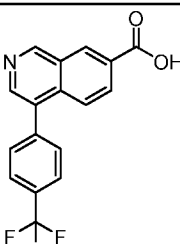
| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 318 |  | (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид |
| 319 |  | N-[(1R)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид |
| 320 |  | (R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид |

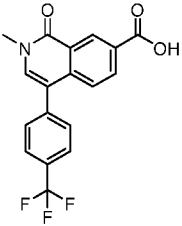
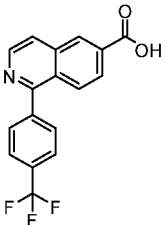
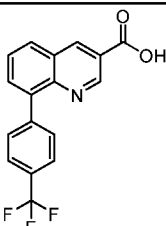
[00133] Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемому сольвату, где соединение представляет собой соединение из таблицы 3 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

Таблица 3

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 321 |  | 8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метоксихинолин-3-карбоновая кислота |
| 322 |  | 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 323 |  | 6-циклопропокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |
| 324 |  | 6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота |
| 325 |  | 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |
| 326 |  | 5,6-дихлор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |
| 327 |  | 6-этокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |
| 328 |  | 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |
| 329 |  | 5-[4-(пентафторсульфанил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|--|
| 330 |  | 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота |
| 331 |  | 5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-нафтойная кислота |
| 332 |  | 5-[5-(трифторметил)-2-тиенил]нафталин-2-карбоновая кислота |
| 333 |  | 5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоновая кислота |
| 334 |  | 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновая кислота |
| 335 |  | 1-гидрокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота |
| 336 |  | 4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоновая кислота |

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|---|
| 337 |  | 2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоновая кислота |
| 338 |  | 1-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-6-карбоновая кислота |
| 339 |  | 8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота |

Получение соединений

[00134] Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем изобретении, получали согласно методикам органического синтеза, известных специалистам настоящей области техники, начиная от коммерчески доступных химических веществ и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химические вещества» получали из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[00135] Способы, известные специалисту настоящей области техники, выявлены среди различных справочных изданий и баз данных. Подходящие справочные

издания и трактаты, в которых подробно изложен синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем изобретении соединений, или в которых обеспечены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, «Synthetic Organic Chemistry», John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., «Organic Functional Group Preparations», 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, «Modern Synthetic Reactions», 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, «Heterocyclic Chemistry», 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure», 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные справочные издания и трактаты, в которых подробно изложен синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем изобретении соединений, или в которых обеспечены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. «Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials», Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. «Organic Chemistry, An Intermediate Text» (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. «Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations» 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure» 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) «Modern Carbonyl Chemistry» (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. «Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups» (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. «Organic Chemistry» 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., «Intermediate Organic Chemistry» 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; «Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia» (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; «Organic Reactions» (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; и «Chemistry of Functional Groups» John Wiley & Sons, in 73 volumes.

[00136] В некоторых случаях конкретные и аналогичные реагенты идентифицированы через индексы известных химических веществ, полученных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотеках, а также в онлайн базах данных (для более детальной информации нужна связь с Американским химическим обществом, Washington, D.C). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, получали от фирм-поставщиков стандартных химических веществ, причем многие из фирм-поставщиков стандартных химических веществ (например, которые перечислены выше) обеспечивают сервисы

синтеза на заказ. Ссылкой на получение и выбор фармацевтических солей описанных в настоящем изобретении соединений является P. H. Stahl & C. G. Wermuth «Handbook of Pharmaceutical Salts», Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

[00137] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения получали, как описано в разделе примеров.

Дополнительные формы раскрытых в настоящем изобретении соединений

Изомеры

[00138] Более того, согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат одну или несколько двойных связей. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем изобретении формул. В некоторых ситуациях описанные в настоящем изобретении соединения обладают одним или несколькими хиральными центрами и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и представленных в настоящем изобретении способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные из простой препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, применимы для описанных в настоящем изобретении применений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, с отделением диастереомеров и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении являются распадающиеся комплексы (например, кристаллические диастереоизомерные соли). Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами (например, точки плавления, точки кипения, значения растворимости, реакционная способность и т. п.) и их разделяли с использованием таких различий. Согласно

некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяли методом хиральной хроматографии или предпочтительно методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливали одновременно с расщепляющим средством любыми практическими способами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00139] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в своих изотопно-меченых формах. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно-меченые соединения, которые идентичны перечисленным в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Согласно некоторым вариантам осуществления примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему раскрытию включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Описанные в настоящем изобретении соединения и их метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Определенные изотопно-меченые соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Меченые тритием, т. е., ^3H и углерод-14, т. е., ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными для их более легкого получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е., ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, полученные из большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полураспада *in vivo* или требования к пониженной дозировке. Согласно некоторым вариантам осуществления изотопно-меченые соединения, их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное получали любым подходящим способом.

[00140] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения мечены другими способами, включая в себя без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00141] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат кислотные или основные группы и, таким образом, реагируют с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соли получали *in situ* в течение конечного выделения и очистки соединений по настоящему раскрытию или отдельным осуществлением взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением образованной таким образом соли.

Сольваты

[00143] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде сольватов. Настоящее раскрытие относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Настоящее раскрытие дополнительно относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00144] Сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя и согласно некоторым вариантам осуществления образуются в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкогольаты образуются, если растворителем является спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты описанных в настоящем изобретении соединений легко получены или образованы в течение описанных в настоящем изобретении процессов. Только в качестве примера гидраты описанных в настоящем

изобретении соединений легко получены перекристаллизацией из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включая в себя без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем изобретении соединения существуют в несольватированных, а также в сольватированных формах. Кроме того, сольватированные формы рассматривались как эквивалентные несольватированным формам в целях представленных в настоящем изобретении соединений и способов.

Пролекарства

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в пролекарственной форме. В настоящем раскрытии представлены способы лечения заболеваний путем введения таких пролекарств. В настоящем раскрытии дополнительно представлены способы лечения заболеваний путем введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

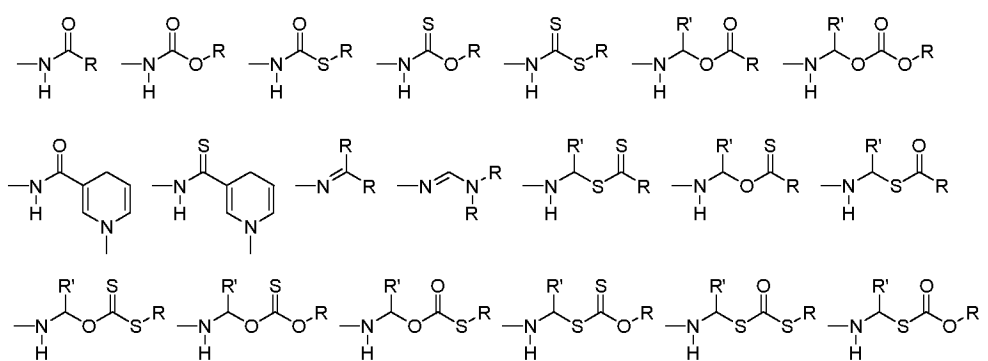
[00146] Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарства включают в себя соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь двух или нескольких (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связаны через амидную или сложноэфирную связь со свободной амино, гидроксильной или карбоновокислотной группой соединений по настоящему раскрытию. Аминокислотные остатки включают в себя без ограничения 20 аминокислот природного происхождения и также включают в себя 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Согласно другим вариантам осуществления пролекарства включают в себя соединения, где остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид двух или нескольких (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связаны с соединением по настоящему раскрытию.

[00147] Фармацевтически приемлемые пролекарства описанных в настоящем документе соединений также включают в себя без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, соли металлов и сульфонатные сложные эфиры. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, содержащие свободные амино, амидо, гидроксильные или карбоновокислотные группы, превращали в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы дериватизированы как амиды или алкильные сложные эфиры. В определенных случаях все такие пролекарственные фрагменты включают в себя

группы, включая без ограничения эфирные, аминовые и карбоновокислотные функциональные группы.

[00148] Гидроксипролекарства включают в себя сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкильные (например, ацилоксиметильные, ацилоксиэтильные) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкильные сложные эфиры, алкильные сложные эфиры, арильные сложные эфиры, сульфонатные сложные эфиры, сульфатные сложные эфиры и дисульфидсодержащие сложные эфиры, сложные эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, как изложено в *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 115.

[00149] Полученные из амина пролекарства включают в себя без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

[00150] В определенных случаях участки на любых частях ароматического кольца чувствительны к различным метаболическим реакциям, поэтому включение соответствующих заместителей в структуры ароматического кольца снижает, минимизирует или устраняет такой метаболический путь.

Метаболиты

[00151] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения чувствительны к различным метаболическим реакциям. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления включение соответствующих заместителей в структуру будет снижать, минимизировать или устранять метаболический путь. Согласно конкретным вариантам осуществления соответствующим заместителем для снижения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галоген или алкильная группа.

[00152] Согласно дополнительным или дальнейшим вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения метаболизируются при введении в организм при необходимости образования метаболита, который затем

использовали для получения требуемого эффекта, включая требуемый терапевтический эффект.

Фармацевтические композиции

[00153] Согласно определенным вариантам осуществления соединение, как описано в настоящем изобретении, вводили в виде чистого химического вещества. Согласно другим вариантам осуществления соединение, как описано в настоящем изобретении, объединяли с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также в настоящем описании упоминается как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе отобранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, у *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), раскрытие которого тем самым включено в настоящее изобретение при помощи ссылки во всей полноте.

[00154] Соответственно, В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) являются приемлемыми или подходящими, если носитель соответствует другим ингредиентам композиции и является не вредным для реципиента (т. е., субъекта) композиции.

[00155] Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

[00156] Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, состоящей в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (V), формулы (Va) или формулы (Vb) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата.

[00157] Согласно определенным вариантам осуществления соединение, как описано в настоящем изобретении, является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических небольших молекул, таких как

непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты, которые были образованы, например, при одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[00158] Такие составы включают в себя такие, которые подходят для перорального, ректального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутридермального или внутривенного), ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом представленном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, которое лечили, и от природы используемого конкретного соединения. Например, раскрытые композиции составляли в виде одноразовой дозы и/или составлены для перорального или подкожного введения.

[00159] В некоторых случаях приводимые в качестве примера фармацевтические композиции использовали в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает в себя одно или несколько из раскрытых соединений в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального введений. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент смешивали, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозитория, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное конечное соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для образования требуемого эффекта в результате хода или состояния заболевания.

[00160] Для получения твердых композиций, таких как таблетки в некоторых случаях, главный активный ингредиент смешивали с фармацевтическим носителем, например, традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбитол, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальция фосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли или нетоксичного фармацевтически приемлемого сольвата. При упоминании таких композиций до придания ей лекарственной формы как гомогенных было предусмотрено, что активное средство равномерно было диспергировано по всей композиции, так, что композиция была легко подразделена на равные, эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00161] В твердых лекарственных формах для перорального введения

(капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) заявленную композицию смешивали с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль композиции также содержат буферные средства в некоторых вариантах осуществления. Твердые композиции подобного типа также использовали в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т. п.

[00162] В некоторых случаях таблетка изготовлена прессованием или формовкой, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки получали с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки получали путем формования в подходящем аппарате смеси заявленной композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно сделаны с линией разлома или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов.

[00163] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии,

растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к заявляемой композиции жидкие лекарственные формы содержат необязательно инертные разбавители, обычно используемые в области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, масло земляного ореха, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты сорбитана, циклодекстринов и их смеси.

[00164] Суспензии, в дополнение к заявленной композиции, необязательно содержат суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00165] Согласно некоторым вариантам осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания заявленной композиции с одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

[00166] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения заявленной композиции включают в себя порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активный компонент необязательно смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые необходимы в некоторых вариантах осуществления.

[00167] Согласно некоторым вариантам осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к заявленной композиции, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00168] Согласно некоторым вариантам осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к заявленной композиции, вспомогательные вещества, такие как

лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Спреи дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00169] Раскрытые в настоящем изобретении композиции и соединения альтернативно вводили при помощи аэрозоля. Это достигали получением водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Может быть использована неводная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. Использовали ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют подвергание средства к сдвигу, что приводит к распаду соединений, содержащихся в заявленных композициях в некоторых вариантах осуществления. Обычно водный аэрозоль получали составлением водного раствора или суспензии заявленной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы меняются с требованиями конкретной заявленной композиции, но типично включают в себя неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), безопасный белки, такие как сывороточный альбумин, сорбитановые сложные эфиры, масляную кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получали из изотонических растворов.

[00170] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат заявленную композицию в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии прямо перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства.

[00171] Примеры подходящих водных и неводных носителей, используемых в фармацевтических композициях, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Согласно некоторым вариантам осуществления надлежащую текучесть поддерживали, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[00172] Также рассматривали кишечнорастворимые фармацевтические

составы, включая раскрытое соединение и растворимое в кишечнике вещество; и его фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Растворимые в кишечнике вещества относятся к полимерам, которые практически нерастворимы в кислой среде желудка и которые преимущественно растворимы в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкий кишечник является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстым кишечником и включает в себя двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку и подвздошную кишку. Значение pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, значение pH тонкой кишки составляет приблизительно 6,5 и значение pH подвздошной кишки составляет приблизительно 7,5. Соответственно, растворимые в кишечнике вещества не являются растворимыми, например, до значения pH приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Приводимые в качестве примера растворимые в кишечнике вещества включают в себя ацетатфталат целлюлозы (CAP), гидроксипропилметилфталат целлюлозы (HPMCP), поливинилацетат фталат (PVAP), гидроксипропилметилацетата сукцинат целлюлозы (HPMCAS), ацетат-тримеллитат целлюлозы, гидроксипропилметилсукцинат целлюлозы, ацетилсукцинат целлюлозы, ацетилгексагидрофталат целлюлозы, пропионатфталат целлюлозы, ацетилмалеат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, ацетопропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметакрилата-метилметакрилата-хлортриметиламмония этилакрилата, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и несколько коммерчески доступных кишечнорастворимых дисперсных систем (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных веществ является или известной, или легко определяемой *in vitro*. Вышеуказанное является перечнем возможных веществ, но специалист настоящей области техники благодаря раскрытию признает, что он не является полным и что существуют другие кишечнорастворимые вещества, которые отвечают целям настоящего раскрытия.

[00173] Согласно некоторым вариантам осуществления дозы композиции,

включающей в себя по меньшей мере одно соединение, как описано в настоящем изобретении, отличаются в зависимости от состояния пациента (например, человека), состояния, а именно степени заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов, которые специалист медицинской области будет использовать для определения дозы.

[00174] В некоторых случаях фармацевтические композиции вводили способом, подходящим для заболевания, которое лечили (или предупреждали), как установлено специалистами медицинской области техники. Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определены на основании таких факторов, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, соответствующая доза и курс лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической полезности (например, улучшенный клинический исход, такой как учащенные полные или частичные ремиссии, или более длительная безрецидивная и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных образцов и/или клинических исследований. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[00175] Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные дозировки типично находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз или более в сутки.

Сеть передачи сигналов Hippo

[00176] Сеть передачи сигналов Hippo (также известная как путь Salvador/Warts/Hippo (SWH)) представляет собой главный регулятор пролиферации, гибели и дифференцировки клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления основная функция пути передачи сигналов Hippo заключается в негативной регуляции коактиваторов транскрипции Yes-ассоциированного белка (YAP) и его паралога, коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ; также известным как WWTR1) (**фиг. 1**). Каскад киназ Hippo фосфорилирует и ингибирует YAP/TAZ, способствуя его задержке и деградации в цитоплазме, тем самым ингибируя функцию стимуляции роста, регулируемую под контролем YAP/TAZ. В нефосфорилированном/дефосфорилированном состоянии YAP, также известный как YAP1 или YAP65, вместе с TAZ транспортируются в ядро, где они взаимодействуют с семейством TEAD факторов транскрипции, повышая регуляцию генов, которые способствуют пролиферации и миграции, и ингибируют апоптоз. В

некоторых случаях нерегулируемая активация этих генов, участвующих в пролиферации, миграции и антиапоптозе, приводит к развитию рака. В некоторых случаях сверхэкспрессия YAP/TAZ связана с раком.

[00177] Дополнительные основные представители пути передачи сигналов Hippo включают в себя серин/треонинкиназы MST1/2 (гомологи *Hippo/Hpo* у *Drosophila*), Lats1/2 (гомологи *Warts/Wts*) и их адаптерные белки Sav1 (гомолог *Salvador/Sav*) и Mob (MOBK1A и MOBK1B; гомологи *Mats*), соответственно (**фиг. 1**). Как правило, киназа MST1/2 образует комплексы с каркасным белком Sav1, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует киназу Lats1/2. Lats1/2 также активируется каркасным белком Mob. Затем активированная Lats1/2 фосфорилирует и инактивирует YAP или его паралог TAZ. Фосфорилирование YAP/TAZ приводит к их ядерному экспорту, удержанию в цитоплазме и деградации протеасомной системой убиквитина.

[00178] В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP по консенсусным мотивам [HXRXXS]. YAP включает в себя пять консенсусных мотивов [HXRXXS], где X обозначает любой аминокислотный остаток. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP по одному или нескольким консенсусным мотивам. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP по всем пяти консенсусным мотивам. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует по аминокислотному положению S127. Фосфорилирование S127 YAP способствует связыванию белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации YAP. Мутация YAP в положении S127 тем самым нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

[00179] Дополнительное фосфорилирование происходит в аминокислотном положении S381 в YAP. Фосфорилирование YAP в положении S381 и на соответствующем сайте в TAZ инициализирует оба белка для дальнейших событий фосфорилирования с помощью SK1 δ/ϵ в мотиве деградации, что затем сигнализирует о взаимодействии с убиквитинлигазой β -TRCP E3, что приводит к полиубиквитинированию и деградации YAP.

[00180] В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ по консенсусным мотивам [HXRXXS]. TAZ включает в себя четыре консенсусных мотива [HXRXXS], где X обозначает любые аминокислотные остатки. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ по одному или нескольким консенсусным мотивам. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ по всем четырем консенсусным мотивам. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует по аминокислотному положению S89. Фосфорилирование S89 TAZ способствует связыванию белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации TAZ. Мутация TAZ в положении S89 тем самым нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

[00181] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфорилированный YAP/TAZ накапливается в цитоплазме и подвергается SCF^{β-TRCP}-опосредованному убиквитинированию и последующей протеасомной деградации. В некоторых случаях комплекс, содержащий Skp, Cullin, F-box (комплекс SCF), представляет собой комплекс убиквитинлигазы с несколькими белками E3, который включает в себя белок-представитель семейства F-box (например, Cdc4), Skp1, мостиковый белок, и RBX1, который содержит небольшой домен RING Finger, который взаимодействует с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2. В некоторых случаях семейство F-box включает в себя более чем 40 представителей, в число примеров которых входят белок 1A, содержащий повтор F-box/WD (FBXW1A, βTrCP1, Fbxw1, hsSlimb, субъединица рецептора p1карпаValpha-E3) и ассоциированные с киназой S-фазы белки 2 (SKP2). Согласно некоторым вариантам осуществления комплекс SCF (например, SCF^{βTrCP1}) взаимодействует с убиквитин-активирующим ферментом E1 и убиквитин-конъюгирующим ферментом E2, чтобы катализировать перенос убиквитина на субстрат YAP/TAZ. Иллюстративные убиквитин-активирующие ферменты E1 включают в себя ферменты, кодируемые следующими генами: *UBA1*, *UBA2*, *UBA3*, *UBA5*, *UBA5*, *UBA7*, *ATG7*, *NAE1* и *SAE1*. Иллюстративные убиквитин-конъюгирующие ферменты E2 включают в себя ферменты, кодируемые следующими генами: *UBE2A*, *UBE2B*, *UBE2C*, *UBE2D1*, *UBE2D2*, *UBE2D3*, *UBE2E1*, *UBE2E2*, *UBE2E3*, *UBE2F*, *UBE2G1*, *UBE2G2*, *UBE2H*, *UBE2I*, *UBE2J1*, *UBE2J2*, *UBE2K*, *UBE2L3*, *UBE2L6*, *UBE2M*, *UBE2N*, *UBE2O*, *UBE2Q1*, *UBE2Q2*, *UBE2R1*, *UBE2R2*, *UBE2S*, *UBE2T*, *UBE2U*, *UBE2V1*, *UBE2V2*, *UBE2Z*, *ATG2*, *BIRC5* и *UBE2FC*. Согласно некоторым вариантам осуществления убиквитинированный YAP/TAZ дополнительно подвергается процессу деградации через протеасому 26S.

[00182] Согласно некоторым вариантам осуществления путь Hippo регулируется на предыдущих стадиях с помощью нескольких различных семейств регуляторов (фиг. 1). В некоторых случаях путь Hippo регулируется G-белком и связанными с ним рецепторами, комплексом Crumbs, регуляторами, расположенными выше киназ MST, и адгезионным контактом.

Взаимодействие YAP/TAZ с TEAD

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления нефосфорилированный и/или дефосфорилированный YAP/TAZ накапливается в ядре. Внутри ядра YAP/TAZ взаимодействует с семейством факторов транскрипции TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 или TEAD4) для активации генов, участвующих в антиапоптозе и пролиферации, таких как, например, *CTFG*, *Cyr61* и *FGF1*.

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в данном документе соединения связываются с TEAD, YAP или TAZ и предотвращают взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

Регулирование YAP/TAZ, опосредованное G-белками/GPCR

[00185] Согласно некоторым вариантам осуществления путь Hippo регулируется семейством белков сопряженного с G-белком рецептора (GPCR) и G-белка (также известные как гуанин-нуклеотид-связывающие белки) (фиг. 2). G-белки представляют собой молекулярные переключатели, которые передают внеклеточные стимулы в клетку через GPCR. В некоторых случаях существует два класса G-белков: мономерные малые GTPазы и гетеротримерные G-белковые комплексы. В некоторых случаях последний класс комплексов состоит из субъединиц альфа (G_α), бета (G_β) и гамма (G_γ). В некоторых случаях существует несколько классов субъединиц G_α : $G_{q/11\alpha}$, $G_{12/13\alpha}$, $G_{i/o\alpha}$ (ингибирующий G, другой G) и $G_{s\alpha}$ (стимулирующий G).

[00186] В некоторых случаях сопряженные с $G_{i\alpha}$ (ингибирующий G), $G_{o\alpha}$ (другой G), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$ GPCR активируют YAP/TAZ и способствуют ядерной транслокации. В других случаях сопряженные с $G_{s\alpha}$ (стимулирующий G) GPCR супрессируют активность YAP/TAZ, что приводит к деградации YAP/TAZ.

[00187] В некоторых случаях сопряженные с $G_{i\alpha}$ (ингибирующий G), $G_{o\alpha}$ (другой G), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$ GPCR активируют YAP/TAZ посредством репрессии активности Lats1/2. Напротив, согласно некоторым вариантам осуществления $G_{s\alpha}$ индуцирует активность Lats1/2, тем самым способствуя деградации YAP/TAZ.

Семейство Gq

[00188] $G_{q\alpha}$ (также известный как белок $G_{q/11}$) участвует в пути передачи сигнала инозитолтрифосфата (IP_3) и высвобождении кальция (Ca^{2+}) из внутриклеточного хранилища посредством активации фосфолипазы C (PLC). Активированный PLC гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP_2) до диацилглицерина (DAG) и IP_3 . В некоторых случаях IP_3 затем диффундирует через цитоплазму в ER или саркоплазматический ретикулум (SR) в случае мышечных клеток, а затем связывается с рецептором инозитолтрифосфата (InsP3R), который представляет собой канал Ca^{2+} . В некоторых случаях связывание запускает открытие канала Ca^{2+} и тем самым увеличивает высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму.

[00189] Согласно некоторым вариантам осуществления GPCR, которые взаимодействуют с $G_{q\alpha}$, включают в себя, без ограничения, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-НТ) типов 5-НТ₂ и 5-НТ₃; альфа-1 адренергический рецептор; рецепторы 1A и 1B вазопрессина типа 1; рецептор типа 1 ангиотензина II; рецептор кальцитонина; рецептор гистамина H1; метаботропный рецептор глутамата, группы I; мускариновые рецепторы M₁, M₃ и M₅ и рецептор следовых аминов 1.

[00190] В некоторых случаях существует несколько типов $G_{q\alpha}$: G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$. Белок G_q кодируется *GNAQ*. $G_{q/11}$ кодируется *GNA11*. $G_{q/14}$ кодируется *GNA14*. $G_{q/15}$ кодируется *GNA15*.

[00191] В некоторых случаях мутации или модификации генов $G_{q\alpha}$ были связаны с раком. Действительно, исследования показали, что мутации в $G_{q\alpha}$ способствуют онкогенезу увеальной меланомы (UM). В некоторых случаях было обнаружено, что приблизительно 80% случаев UM содержат мутации в *GNAQ* и/или *GNA11*.

[00192] В некоторых случаях мутации или модификации генов $G_{q\alpha}$ были связаны с врожденными заболеваниями. В некоторых случаях мутации $G_{q\alpha}$ наблюдались при врожденных заболеваниях, таких как капиллярная гемангиома и/или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых случаях приблизительно 92% случаев капиллярной гемангиомы содержат мутацию в *GNAQ*. В некоторых случаях приблизительно 88% синдрома Стерджа-Вебера содержат мутацию в *GNAQ*.

Семейство G_{12/13}

[00193] $G_{12/13\alpha}$ модулирует ремоделирование актинового цитоскелета в клетках и регулирует клеточные процессы посредством факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). GEF участвуют в активации малых GTPаз, которые действуют как молекулярные переключатели во множестве внутриклеточных путей передачи сигналов. Примеры малых GTPаз включают в себя Ras-родственное суперсемейство GTPаз (например, семейство Rho, такое как Cdc42), которое участвует в дифференцировке клеток, пролиферации, организации цитоскелета, переносе пузырьков и ядерном транспорте.

[00194] Согласно некоторым вариантам осуществления GPCR, которые взаимодействуют с $G_{12/13\alpha}$, включают в себя, без ограничения, пуринаергические рецепторы (например, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆); мускариновые рецепторы ацетилхолина M1 и M3; рецепторы тромбина [рецепторы, активируемые протеазой (PAR)-1, PAR-2]; тромбоксан (TXA₂); сфингозин-1-фосфат (например, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅); лизофосфатидную кислоту (например, LPA₁, LPA₂, LPA₃); ангиотензин II (AT1); серотонин (5-НТ_{2c} и 5-НТ₄); соматостатин (sst₅); эндотелин (ET_A и ET_B); холецистокинин (CCK₁); рецепторы

вазопрессина V_{1a} ; рецепторы дофамина D_5 ; рецепторы формилпептида fMLP; рецепторы галанина GAL_2 ; простаноидные рецепторы EP_3 ; аденозиновые рецепторы A_1 ; адренергические рецепторы α_1 ; рецепторы бомбезина BB_2 ; рецепторы брадикинина B_2 ; чувствительные к кальцию рецепторы; хемокиновые рецепторы KSHV-ORF74; рецепторы тахикинина NK_1 и рецепторы тиреотропного гормона (TSH).

[00195] В некоторых случаях $G_{12/13\alpha}$ дополнительно подразделяется на типы G_{12} и G_{13} , которые кодируются *GNA12* и *GNA13*, соответственно.

Семейство $G_{i/o}$

[00196] $G_{i/o\alpha}$ (ингибирующий G, другой G) (также известный как G_i/G_o или белок G_i) подавляет производство 3',5'-циклического АМФ (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ) посредством ингибирования аденилатциклазной активности, которая превращает АТФ в цАМФ.

[00197] Согласно некоторым вариантам осуществления GPCR, которые взаимодействуют с $G_{i\alpha}$, включают в себя, без ограничения, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-НТ) типов 5-НТ₁ и 5-НТ₅; мускариновые рецепторы ацетилхолина, такие как M_2 и M_4 ; аденозиновые рецепторы, такие как A_1 и A_3 ; адренергические рецепторы, такие как α_{2A} , α_{2B} и α_{2C} ; рецепторы апелина; рецептор, чувствительный к кальцию; каннабиноидные рецепторы CB_1 и CB_2 ; хемокиновый рецептор CXCR4; дофамины D_2 , D_3 и D_4 ; рецептор GABA_B; глутаматные рецепторы, такие как метаботропный глутаматный рецептор 2 (mGluR2), метаботропный глутаматный рецептор 3 (mGluR3), метаботропный глутаматный рецептор 4 (mGluR4), метаботропный глутаматный рецептор 6 (mGluR6), метаботропный глутаматный рецептор 7 (mGluR7) и метаботропный глутаматный рецептор 8 (mGluR8); рецепторы гистамина, такие как рецепторы H_3 и H_4 ; рецепторы мелатонина, такие как рецептор мелатонина типа 1 (MT1), рецептор мелатонина типа 2 (MT2) и рецептор мелатонина типа 3 (MT3); рецепторы ниацина, такие как NIACR1 и NIACR2; опиоидные рецепторы, такие как рецепторы δ , κ , μ и ноцицептина; рецепторы простагландина, такие как рецептор 1 простагландина E (EP1), рецептор 3 простагландина E (EP3), рецептор простагландина F (FP) и рецептор тромбоксана (TP); рецепторы соматостатина sst1, sst2, sst3, sst4 и sst5 и рецептор следовых аминов 8.

[00198] В некоторых случаях существует несколько типов $G_{i\alpha}$: $G_{i\alpha 1}$, $G_{i\alpha 2}$, $G_{i\alpha 3}$, $G_{i\alpha 4}$, $G_{o\alpha}$, G_t , G_{gust} и G_z . $G_{i\alpha 1}$ кодируется *GNA11*. $G_{i\alpha 2}$ кодируется *GNA12*. $G_{i\alpha 3}$ кодируется *GNA13*. $G_{o\alpha}$, субъединица a_o , кодируется *GNAO1*. G_t кодируется *GNAT1* и *GNAT2*. G_{gust} кодируется *GNAT3*. G_z кодируется *GNAZ*.

Семейство G_s

[00199] G_sα (также известный как стимулирующий G_s, субъединица G_s-альфа или G_s-белок) активирует цАМФ-зависимый путь через активацию аденилатциклазы, которая превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в 3',5'-циклический АМФ (цАМФ) и пирофосфат. Согласно некоторым вариантам осуществления GPCR, которые взаимодействуют с G_sα, включают в себя, без ограничения, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-НТ) типов 5-НТ₄, 5-НТ₆ и 5-НТ₇; рецептор адренокортикотропного гормона (рецептор АКТГ) (также известный как рецептор 2 меланокортина или MC2R); аденозиновые рецепторы типов A_{2a} и A_{2b}; рецептор 2 аргинина-вазопрессина (AVPR2); β-адренергические рецепторы β₁, β₂ и β₃; рецептор кальцитонина; пептидный рецептор, родственные гену кальцитонина; рецептор кортикотропин-релизинг-гормона; подобные рецептору дофамина D₁ семейства рецепторов, такие как D1 и D5; рецептор фолликулостимулирующего гормона (рецептор ФСГ); рецептор желудочного полипептида; рецептор глюкагона; гистаминовый рецептор H₂; рецептор лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина; рецепторы меланокортина, такие как MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R; рецептор 1 паратиреоидного гормона; рецепторы простагландина типов D₂ и I₂; рецептор секретина; рецептор тиреотропина; рецептор следовых аминов 1 и опсин кубовой медузы.

[00200] В некоторых случаях существует два типа G_sα: G_s и G_{olf}. G_s кодируется *GNAS*. G_{olf} кодируется *GNAL*.

Дополнительные регуляторы сети передачи сигналов Hippo

[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным регулятором пути передачи сигналов Hippo является комплекс Scumbs (Crb). Комплекс Scumbs является ключевым регулятором полярности клеток и формы клеток. В некоторых случаях комплекс Scumbs включает в себя трансмембранные белки CRB, которые собирают мультибелковые комплексы, которые функционируют в соответствии с полярностью клеток. В некоторых случаях комплексы CRB привлекают представителей семейства адаптерных белков ангиомотин (AMOT), которые взаимодействуют с компонентами пути Hippo. В некоторых случаях исследования показали, что AMOT напрямую связывается с YAP, способствует фосфорилированию YAP и ингибирует его ядерную локализацию.

[00202] В некоторых случаях дополнительный регулятор пути передачи сигналов Hippo включает в себя регуляторы семейства киназ MST. Киназы MST контролируют целостность актинового цитоскелета. В некоторых случаях регуляторы включают в себя киназы TAO и киназу клеточной полярности PAR-1.

[00203] В некоторых случаях дополнительный регулятор пути передачи сигналов Hippo включает в себя молекулы адгезионного контакта. В некоторых случаях E-кадгерин (E-cad) подавляет ядерную локализацию и активность YAP посредством регулирования активности MST. Согласно некоторым вариантам осуществления E-cad-ассоциированный белок α -катенин регулирует YAP посредством секвестрирования комплексов YAP/14-3-3 в цитоплазме. В других случаях представители семейства белков Ajuba взаимодействуют с активностью киназы Lats1/2, тем самым предотвращая инактивацию YAP/TAZ.

[00204] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительные белки, которые взаимодействуют с YAP/TAZ прямо или косвенно, включают в себя, без ограничения, Merlin, протокадгерин Fat 1, MASK1/2, HIPK2, PTPN14, RASSF, PP2A, индуцируемые солями киназы (SIK), Scribble (SCRIB), Scribble-ассоциированные белки Discs large (Dlg), KIBRA, PTPN14, NPHP3, LKB1, Ajuba и ZO1/2.

[00205] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения являются ингибиторами коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения увеличивают фосфорилирование коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или уменьшают дефосфорилирование коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения увеличивают убиквитинирование коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или уменьшают деубиквитинирование коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP).

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения являются ингибиторами одного или нескольких белков, входящих в путь Hippo или связанных с ним. В некоторых случаях один или несколько белков включают в себя белок, показанный на фиг. 1 и/или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка и/или сопряженного с ним GPCR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белков семейства $G_q\alpha$, таких как G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$; семейства белков $G_{12/13\alpha}$, таких как G_{12} и

G_{13} ; или семейства белков $G_{i\alpha}$, таких как $G_{i\alpha1}$, $G_{i\alpha2}$, $G_{i\alpha3}$, $G_{i\alpha4}$, $G_{o\alpha}$, G_t , G_{gust} и G_z . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_q . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/14}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/15}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{12} . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{13} . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha1}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha2}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha3}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha4}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{o\alpha}$. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_t . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{gust} . Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_z .

[00207] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка сердцевины пути Hippo. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Sav1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Mob. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор YAP. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TAZ. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TEAD.

[00208] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка, связанного с путем убиквитинирования и протеасомной деградации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка пути протеасомной деградации (например, протеасомы 26S).

[00209] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка суперсемейства белков Ras. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка семейства белков Rho. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути

Нірро представляет собой ингибитор Cdc42.

[00210] Cdc42 является представителем суперсемейства Ras малых GTPаз. В частности, Cdc42 принадлежит к семейству GTPаз Rho, представители которого участвуют в разнообразных и критических клеточных процессах, таких как транскрипция генов, клеточная адгезия и развитие клеточного цикла. Cdc42 участвует в росте клеток и полярности, а в некоторых случаях Cdc42 активируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). В некоторых случаях ингибитор Cdc42 представляет собой описанное в настоящем документе соединение.

[00211] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Нірро представляет собой ингибитор деубиквитирующего фермента. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Нірро представляет собой ингибитор цистеиновой протеазы или металлопротеиназы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор пути Нірро представляет собой ингибитор убиквитин-специфической протеазы. USP47 является представителем суперсемейства цистеиновых протеаз убиквитин-специфических протеаз (USP/UBP). Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения являются ингибиторами USP47.

[00212] Дополнительные варианты осуществления, представленные в настоящем документе, включают в себя комбинации одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

Заболевания

Рак

[00213] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения применимы для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления рак опосредуется активацией коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). Согласно некоторым вариантам осуществления рак опосредуется модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD. Согласно некоторым вариантам осуществления рак характеризуется мутантным Gα-белком. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный Gα-белок выбран из G12, G13, Gq, G11, Gi, Go и Gs. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный Gα-белок представляет собой G12. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный Gα-белок представляет собой G13. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный Gα-белок представляет собой Gq. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный Gα-белок представляет

собой G11. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Gi. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Go. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Gs.

[00214] Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых случаях рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой саркому или карциному. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой саркому. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой карциному.

[00215] Иллюстративные саркомы включают в себя, без ограничения, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластому, ангиосаркому, хондросаркому, хордому, светлоклеточную саркому мягких тканей, дедифференцированную липосаркому, десмоид, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эмбриональную рабдомиосаркому, эпителиоидную фибросаркому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, эпителиоидную саркому, эстезионеробластому, саркому Юинга, внепочечную рабдоидную опухоль, внескелетную миксоидную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гигантоклеточную опухоль, гемангиоперицитому, детскую фибросаркому, воспалительную миофибробластическую опухоль, саркому Капоши, лейомиосаркому кости, липосаркому, липосаркому кости, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH) кости, злокачественную мезенхимому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, мезенхимальную хондросаркому, миксофибросаркому, миксоидную липосаркому, миксовоспалительную фибробластную саркому, новообразования с дифференцировкой периваскулярных эпителиоидных клеток, остеосаркому, паростальную остеосаркому, новообразование с периваскулярной дифференцировкой эпителиоидных клеток, периостальную остеосаркому, плеоморфную липосаркому, плеоморфную рабдомиосаркому, PNET/внескелетную опухоль Юинга, рабдомиосаркому, круглоклеточную липосаркому, мелкоклеточную остеосаркому, солитарную фиброзную опухоль, синовиальную саркому и телеангиэктатическую остеосаркому.

[00216] Иллюстративная карцинома включает в себя, без ограничения, аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холангиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак

толстой кишки, рак с неизвестной первичной локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легких, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак паращитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы. В некоторых случаях рак печени представляет собой первичный рак печени.

[00217] В некоторых случаях рак выбран из увеальной меланомы, мезотелиомы, рака пищевода, рака печени, рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легких, глиомы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудка, медуллобластомы, рака яичников, плоскоклеточной карциномы пищевода, саркомы, саркомы Юинга, рака головы и шеи, рака предстательной железы и менингиомы. В некоторых случаях рак представляет собой увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легких, глиому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, медуллобластому, рак яичников, плоскоклеточный рак пищевода, саркому, саркому Юинга, рак головы и шеи, рак простаты или менингиома. В некоторых случаях рак представляет собой увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода или рак печени. В некоторых случаях рак представляет собой увеальную меланому. В некоторых случаях рак представляет собой мезотелиому. В некоторых случаях рак представляет собой рак пищевода. В некоторых случаях рак представляет собой рак печени. В некоторых случаях рак представляет собой первичный рак печени.

[00218] В некоторых случаях рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, лимфому, миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, Т-клеточное злокачественное новообразование или В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых случаях гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточное злокачественное новообразование. Иллюстративные Т-клеточные злокачественные новообразования включают в себя, без ограничения, периферическую Т-клеточную лимфому, не указанную иначе (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), бластную НК-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гамма-дельта-Т-клеточную лимфому печени и селезенки, лимфобластную лимфому, назальные НК/Т-клеточные лимфомы и Т-клеточные

лимфомы, связанные с лечением.

[00219] В некоторых случаях гематологические злокачественные новообразования представляет собой В-клеточные злокачественные новообразования. Иллюстративные В-клеточные злокачественные новообразования включают в себя, без ограничения, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска и лимфому, не относящуюся к CLL/SLL. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, низкодифференцированную В-клеточную лимфому не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазматическую миелому, плазмоцитому, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

[00220] В некоторых случаях рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную солидную опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления рецидивирующая или рефрактерная солидная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефрактерную саркому или рецидивирующую или рефрактерную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рецидивирующая или рефрактерная карцинома включает в себя аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холангиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак с неизвестной первичной локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легких, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак парашитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

[00221] В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак выбирают из рецидивирующей или рефрактерной увеальной меланомы, мезотелиомы, рака пищевода, рака печени, рака груди, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легких, глиомы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудка, медуллобластомы, рака яичников, плоскоклеточной карциномы пищевода, саркомы, саркомы Юинга, рака головы и шеи, рака предстательной железы и менингиомы. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легких, глиому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, медуллобластому, рак яичников, плоскоклеточную карциному пищевода, саркому, саркому Юинга, рак головы и шеи, рак предстательной железы или менингиому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода или рак печени. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную мезотелиому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак пищевода. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак печени. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный первичный рак печени.

[00222] В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный лейкоз, рецидивирующую или рефрактерную лимфому, рецидивирующую или рефрактерную миелому, рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, рецидивирующую или рефрактерную лимфому Ходжкина, рецидивирующее или рефрактерное Т-клеточное злокачественное новообразование или рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых случаях рецидивирующее или рефрактерное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых случаях рецидивирующее или рефрактерное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или

рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование, такое как, например, хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), CLL высокого риска и лимфома, не относящаяся к CLL/SLL. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, низкокодифференцированную В-клеточную лимфому не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазматическую миелому, плазмоцитому, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

[00223] В некоторых случаях рак представляет собой метастазирующий рак. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую солидную опухоль. В некоторых случаях метастазирующая солидная опухоль представляет собой метастазирующую саркому или метастазирующую карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления метастазирующая карцинома включает в себя аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холангиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак с неизвестной первичной локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легких, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак парашитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

[00224] В некоторых случаях метастазирующий рак выбран из метастазирующей увеальной меланомы, мезотелиомы, рака пищевода, рака печени, рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легких, глиомы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудка, медуллобластомы, рака яичников, плоскоклеточной карциномы пищевода, саркомы, саркомы Юинга, рака головы и шеи, рака

предстательной железы и менингиомы. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легкого, глиому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, медуллобластому, рак яичников, плоскоклеточную карциному пищевода, саркому, саркому Юинга, рак головы и шеи, рак простаты и менингиому. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода или рак печени. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую увеальную меланому. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую мезотелиому. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующий рак пищевода. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующий рак печени. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующий первичный рак печени.

[00225] В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующее гематологическое злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления метастазирующее гематологическое злокачественное новообразование представляет собой метастазирующий лейкоз, метастазирующую лимфому, метастазирующую миелому, метастазирующую неходжкинскую лимфому, метастазирующую лимфому Ходжкина, метастазирующее Т-клеточное злокачественное новообразование или метастазирующее В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых случаях метастазирующее злокачественное новообразование представляет собой метастазирующее Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых случаях метастазирующее злокачественное новообразование представляет собой метастазирующее В-клеточное злокачественное новообразование, такое как, например, хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), CLL высокого риска и лимфома, не относящаяся к CLL/SLL. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, низкокодифференцированную В-клеточную лимфому не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную

лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазматочную миелому, плазмоцитому, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

[00226] Согласно некоторым вариантам осуществления рак выбран из злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), шванномы и кожных нейрофибром.

Врожденные заболевания

[00227] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения применимы для лечения врожденного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание опосредуется активацией коактиватора транскрипции с коактиватором транскрипции PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание характеризуется мутантным G α -белком. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок выбран из G12, G13, Gq, G11, Gi, Go и Gs. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой G12. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой G13. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Gq. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой G11. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Gi. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Go. Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный G α -белок представляет собой Gs.

[00228] Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание представляет собой результат генетической аномалии, внутриутробного окружения, ошибок, связанных с морфогенезом, инфекции, эпигенетических модификаций родительской зародышевой линии или хромосомной аномалии. Примеры врожденных заболеваний включают в себя, без ограничения, синдром Стерджа-Вебера, капиллярную гемангиому, синдром Холта-Орама, дефекты брюшной стенки, мышечную дистрофию Беккера (BMD), дефицит биотинидазы, амиотрофию Шарко-Мари-Тута (СМТ), расщелину губы, волчью пасть, врожденную гиперплазию надпочечников, врожденные пороки сердца, врожденный гипотиреоз, врожденную мышечную дистрофию, муковисцидоз, синдром Дауна, мышечную дистрофию Дюшенна, синдром ломкой X-хромосомы, мышечную

атаксию Фридрейха, галактоземию, гемоглобинопатии, болезнь Краббе, тазово-плечевую мышечную дистрофию, дефицит средней цепи ацил-КоА-дегидрогеназы, миастению гравис, дефекты нервной трубки, фенилкетонурия, болезнь Помпе, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром Стиклера (или наследственную прогрессирующую артроофтальмопатию), спинальную мышечную атрофию и трисомию по 18 хромосоме. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание представляет собой синдром Стерджа-Вебера или капиллярную гемангиому. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание представляет собой синдром Стерджа-Вебера. Согласно некоторым вариантам осуществления врожденное заболевание представляет собой капиллярную гемангиому.

Примеры

[00229] Такие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем представленной в настоящем описании формулы изобретения.

Список аббревиатур

[00230] Используемые выше и по всему раскрытию следующие аббревиатуры, если не отмечено иное, следует понимать как характеризующиеся следующими значениями:

| | |
|-----------------|---|
| ACN или MeCN | ацетонитрил |
| Ac | ацетил |
| Bn | бензил |
| BOC или Boc | <i>трет</i> -бутилкарбамат |
| <i>трет</i> -Bu | <i>трет</i> -бутил |
| Cy | циклогексил |
| °C | градусов Цельсия |
| DBA или dba | дибензилиденацетон |
| DCE | дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl) |
| DCM | дихлорметан (CH ₂ Cl ₂) |
| DIAD | диизопропилазодикарбоксилат |
| DIPEA или DIEA | диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин |
| DMF | диметилформамид |
| DMA | <i>N,N</i> -диметилацетамид |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| Dppf или dppf | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен |

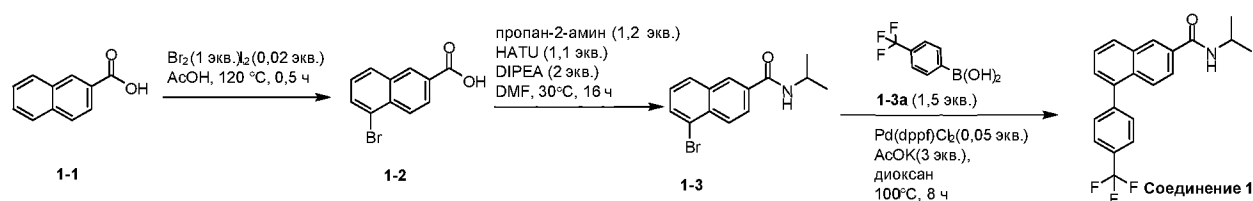
| | |
|-------------------|--|
| EA или EtOAc | этилацетат |
| экв. | эквивалент(ы) |
| Et | этил |
| Et ₂ O | диэтиловый эфир |
| EtOH | этанол |
| г | грамм(ы) |
| ч | час(ы) |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| Гц | герц |
| LAH | алюмогидрид лития |
| LCMS | жидкостная хроматография-масс-спектрометрия |
| m/z | отношение массы к заряду |
| M | молярный |
| Me | метил |
| MeI | метилйодид |
| MeOH | метанол |
| мг | миллиграмм(ы) |
| МГц | мегагерц |
| мкмоль | микромоль(и) |
| мкл | микролитр(ы) |
| мл | миллилитр(ы) |
| ммоль | миллимоль(и) |
| MS | масс-спектрометрия |
| MsCl | метансульфонилхлорид |
| MW | микроволновое облучение |
| NCS | <i>N</i> -хлорсукцинимид |
| NMM | <i>N</i> -метилморфолин |
| NMP | <i>N</i> -метилпирролидин-2-он |
| ЯМР | ядерно-магнитный резонанс |
| PE | петролейный эфир |
| Ph | фенил |
| Преп.-HPLC | препаративная жидкостная хроматография высокого давления |
| Преп.-TLC | препаративная тонкослойная хроматография |
| Pu | пиридин |
| RP-HPLC | жидкостная хроматография высокого давления с обращенной |

| | |
|---------------|---|
| | фазой |
| RT | время удерживания |
| TEA | триэтиламин |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| THF | тетрагидрофуран |
| TLC | тонкослойная хроматография |
| TMSCl | триметилсилилхлорид |
| Xantphos | 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен |
| XPhos | 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил |
| XPhos Pd G II | хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) |

I. Химический синтез

[00231] Если не отмечено иное, реагенты и растворители использовали в том виде, как они были получены от торговых поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для превращений в синтезе, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не были оптимизированы. Время реакции являлось приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не отмечено иное. Некоторые соединения могут характеризоваться разным примечанием.

Пример 1: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 1)



Стадия 1: 5-бром-2-нафтойная кислота

[00232] К кипящему раствору соединения **1-1** (4 г, 23,23 ммоль, 1 экв.) в AcOH (20 мл) добавляли Br₂ (3,71 г, 23,23 ммоль, 1,20 мл, 1 экв.), содержащий I₂ (117,9 мг, 0,46 ммоль, 93 мкл, 0,02 экв.). После добавления раствор нагревали с обратным холодильником при 120°C в течение 0,5 ч. В течение охлаждения образовывался белый осадок. Смесь фильтровали, промывали уксусной кислотой (15 мл), а затем водой (15 мл). Собранный фильтрационный кек растирали в порошок в метаноле (50 мл) и фильтровали, сушили в вакууме с получением соединения **1-2** (2,4 г, 9,56 ммоль, 41,15% выход) в виде белого

твердого вещества, которое использовали сразу без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,68 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H).

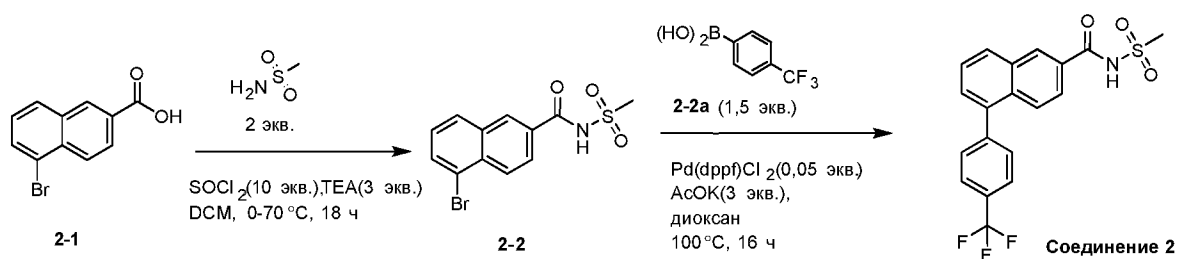
Стадия 2: 5-бром-N-изопропил-2-нафтамид

[00233] К раствору соединения **1-2** (1 г, 3,98 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (1,03 г, 7,97 ммоль, 1,39 мл, 2 экв.) и NATU (1,67 г, 4,38 ммоль, 1,1 экв.) при 30°C. После перемешивания в течение 10 мин добавляли пропан-2-амин (282,5 мг, 4,78 ммоль, 0,41 мл, 1,2 экв.) и раствор перемешивали при 30°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 47% требуемого продукта было определено. Раствор разбавляли 50 мл EA, промывали 0,5 М HCl (20 мл \times 2) и солевым раствором (20 мл) дважды по очереди, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 2:1) с получением соединения **1-3** (0,6 г, 2,05 ммоль, 51,56% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 - 8,25 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,38 (qd, $J = 6,6, 13,7$ Гц, 1H), 1,35 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Стадия 3: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00234] Смесь соединения **1-3** (0,2 г, 0,68 ммоль, 1 экв.), соединения **1-3a** (195,0 мг, 1,03 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25,04 мг, 34,2 мкмоль, 0,05 экв.) и KOAc (201,5 мг, 2,05 ммоль, 3 экв.) в диоксане (5 мл) барботировали азотом в течение 1 мин, закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 8 ч. При помощи LCMS наблюдали 48% образованного необходимого продукта. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Требуемые фракции собирали и большую часть органического растворителя удаляли в вакууме. Оставшуюся смесь лиофилизировали досуха с получением указанного соединения (176,88 мг, 0,49 ммоль, 71,48% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,826 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ 357,13, m/z получено 358,0 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 2: N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 2)



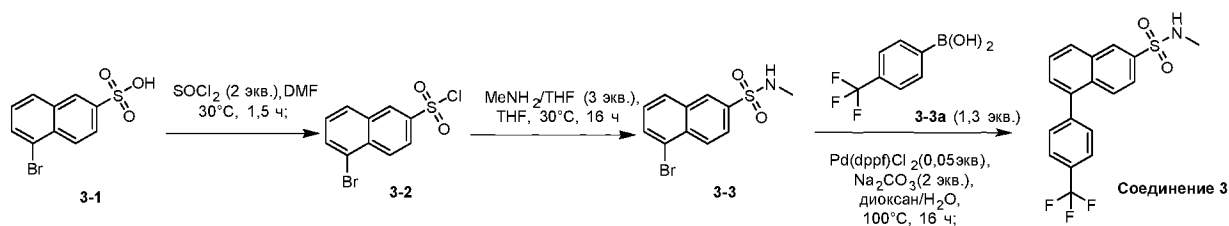
Стадия 1: 5-бром-N-(метилсульфонил)-2-нафтамид

[00235] Смесь соединения **2-1** (0,3 г, 1,19 ммоль, 1 экв.) и SOCl_2 (1,42 г, 11,95 ммоль, 0,87 мл, 10 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем раствор концентрировали с получением остатка, который быстро растворяли в DCM (5 мл). После охлаждения до 0°C добавляли TEA (362,7 мг, 3,58 ммоль, 0,50 л, 3 экв.) и метансульфонамид (227,3 мг, 2,39 ммоль, 2 экв.), и полученную смесь обрабатывали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 46% требуемого продукта было определено. Смесь гасили водой (5 мл), разбавляли EA (60 мл) и разделяли. Органический слой промывали соевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток растирали в порошок с раствором смеси этилацетата:петролейного эфира = 1:1 (20 мл) с получением соединения **2-2** (0,4 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали сразу без дополнительной очистки. При помощи ^1H ЯМР наблюдали, что это была 1:1 смесь исходного вещества и требуемого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 8,11 - 8,01 (m, 4H), 7,88 (dd, $J = 7,4, 11,7$ Гц, 2H), 7,43 (q, $J = 8,2$ Гц, 2H), 2,89 (s, 3H).

Стадия 2: N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00236] Смесь соединения **2-2** (0,3 г, 0,91 ммоль, 1 экв.), соединения **2-2a** (260,4 мг, 1,37 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33,4 мг, 46 мкмоль, 0,05 экв.) и AcOK (269,1 мг, 2,74 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) барботировали азотом в течение 1 мин, закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции, и было образовано 40% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением неочищенного продукта (20 мг). Затем его снова очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (5,31 мг, 12,27 мкмоль, 1,34% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,411 мин, масс. расчет. для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 393,06, m/z получено 394,0 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 1H).

Пример 3: N-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид (соединение 3)



Стадия 1: 5-бромнафталин-2-сульфонилхлорид

[00237] К раствору соединения **3-1** (300 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C по каплям добавляли SOCl_2 (248,6 мг, 2,09 ммоль, 0,15 мл, 2 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл), а затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-2** (310 мг, 1,01 ммоль, 97,1% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 5-бром-N-метилнафталин-2-сульфонамид

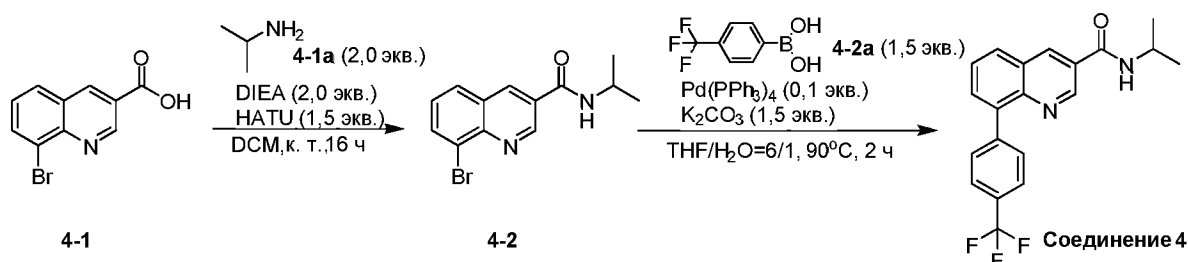
[00238] К раствору MeNH_2 (2,0 М в THF, 1,52 мл, 3 экв.) в THF (1 мл) при 30°C по каплям добавляли соединение **3-2** (310 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-3** (270 мг, 0,81 ммоль, 79,8% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,706 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ 298,96, m/z получено 299,7[M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,64 (d, J = 5,5 Гц, 3H).

Стадия 3: N-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид

[00239] Смесь соединения **3-3** (100 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), соединения **3-3a** (82,3 мг, 0,43 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (12,2 мг, 16,7 мкмоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (70,6 мг, 0,67 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) при 30°C дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и было образовано 72% необходимого продукта. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-TLC (PE:EA = 1:1) с получением указанного соединения (90,9 мг, 0,24

ммоль, 73,2% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,810 мин, масс. расчит. для C₁₈H₁₄F₃NO₂S 365,07, m/z получено 365,9[M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,84 - 7,74 (m, 4H), 7,69 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,63 (brs, 1H), 2,45 (s, 3H).

Пример 4: N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 4)



Стадия 1: 8-бром-N-изопропилхинолин-3-карбоксамид

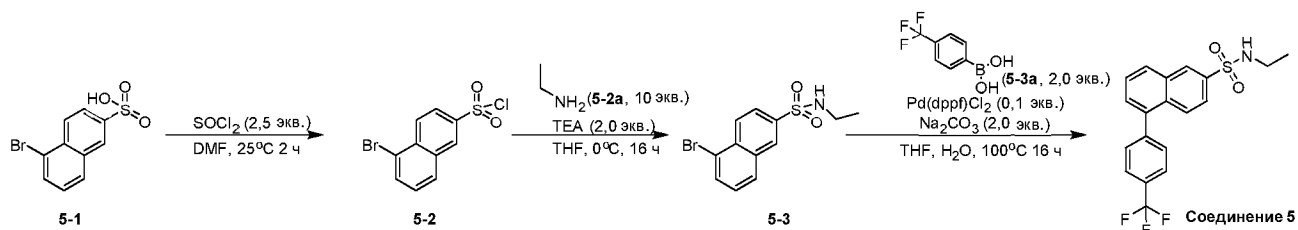
[00240] К раствору соединения **4-1** (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (226,3 мг, 0,60 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (102,5 мг, 0,80 ммоль, 0,14 мл, 2 экв.) и соединение **4-1a** (46,9 мг, 0,80 ммоль, 68 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 66% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 9:1). Соединение **4-2** (55 мг, 0,18 ммоль, 47,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,33 (d, *J* = 2,26 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,02 Гц, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,40, 1,13 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,16, 1,13 Гц, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,92 Гц, 1H), 6,08 (br s, 1H) 4,28 - 4,46 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,52 Гц, 7H).

Стадия 2: N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00241] К раствору соединения **4-2** (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (19,7 мг, 17 мкмоль, 0,1 экв.), K₂CO₃ (35,36 мг, 0,25 ммоль, 1,5 экв.) и соединение **4-2a** (48,6 мг, 0,25 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 42% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь фильтровали и фильтр концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (25,14 мг, 70,15 мкмоль, 41,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,786 мин, масса расчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O, 358,13 m/z получено 359,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (d, *J* = 2,26 Гц, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,26 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,02, 1,25 Гц, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 3H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 6,08 (br d, *J* = 6,27 Гц, 1H),

4,35 - 4,44 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,52$ Гц, 6H).

Пример 5: N-этил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид (соединение 5)



Стадия 1: 5-бромнафталин-2-сульфонилхлорид

[00242] К раствору соединения **5-1** (500 мг, 1,74 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (517,9 мг, 4,35 ммоль, 0,31 мл, 2,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-2** (500 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 5-бром-N-этилнафталин-2-сульфонамид

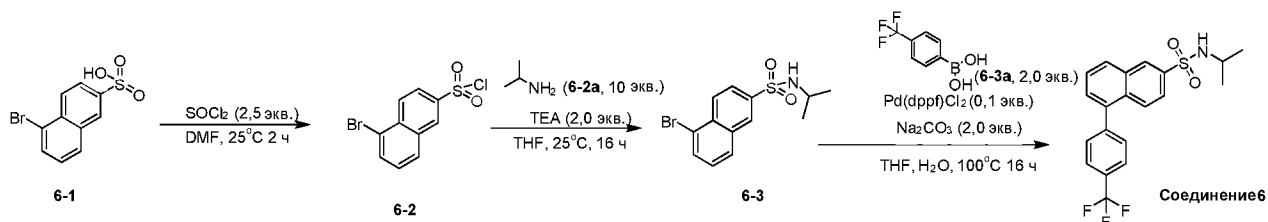
[00243] К раствору соединения **5-2** (200 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли TEA (132,4 мг, 1,31 ммоль, 0,18 мл, 2,0 экв.) и соединение **5-2a** (295,0 мг, 6,55 ммоль, 0,43 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что реагент **2** был полностью израсходован, и было определено 50% требуемого MS. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-3** (150 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI): RT = 0,734 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$ 312,98, m/z получено 313,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: N-этил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид

[00244] К раствору соединения **5-3** (150 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (1 мл) и THF (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34,9 мг, 47,7 мкмоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (101,2 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.) и соединение **5-3a** (181,3 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что реагент **5-3** был полностью израсходован, и было определено ~50% требуемого MS. За реакцией наблюдали при помощи HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом

преп.-HPLC с получением указанного соединения (19,52 мг, 51,5 мкмоль, 10,8% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,828 мин, масса рассчит. для C₁₉H₁₆F₃NO₂S 379,09, m/z получено 379,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 4,41 (br d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 6: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид (соединение 6)



Стадия 1: 5-бромнафталин-2-сульфонилхлорид

[00245] К раствору соединения **6-1** (500 мг, 1,74 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (517,9 мг, 4,35 ммоль, 0,31 мл, 2,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **6-2** (500 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: 5-бром-N-изопропилнафталин-2-сульфонамид

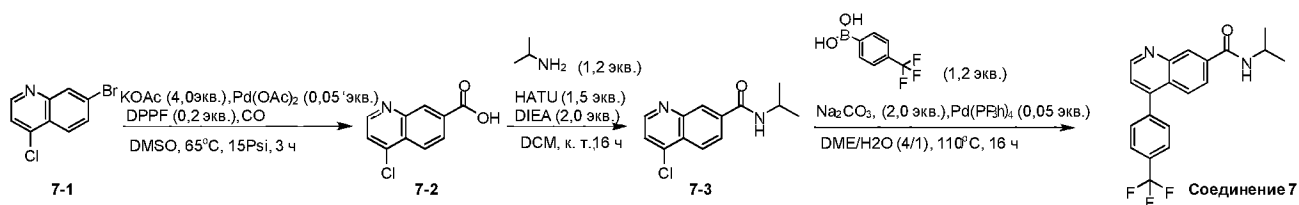
[00246] К раствору соединения **6-2** (200 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли TEA (132,4 мг, 1,31 ммоль, 0,18 мл, 2,0 экв.) и соединение **6-2a** (386,9 мг, 6,55 ммоль, 0,56 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали полное израсходование реагента, и было определено 50% требуемого MS. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **6-3** (160 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,765 мин, масса рассчит. для C₁₃H₁₄BrNO₂S 326,99, m/z получено 329,7 [M+H]⁺.

Стадия 3: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид

[00247] К раствору соединения **6-3** (160 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (1 мл)

и THF (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (35,6 мг, 48,75 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (103,3 мг, 0,97 ммоль, 2,0 экв.) и соединение **6-3a** (185,1 мг, 0,97 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (27,02 мг, 68,68 мкмоль, 14,1% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,849 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₈F₃NO₂S 393,10, m/z получено 393,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 4,40 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 1,11 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 7: N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-карбоксамид (соединение 7)



Стадия 1: 4-хлорхинолин-7-карбоновая кислота

[00248] К раствору соединения **7-1** (0,2 г, 0,82 ммоль, 1 экв.), KOAc (323,7 мг, 3,30 ммоль, 4 экв.) и DPPF (91,4 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (9,2 мг, 41,2 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували CO несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере CO (15 фунт./кв. дюйм) при 65°C в течение 3 часов. При помощи LCMS наблюдали, что 30% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растирали в порошок с EA (20 мл) и фильтровали с получением соединения **7-2** (98 мг, 0,46 ммоль, 55,92% выход) в виде розового твердого вещества.

Стадия 2: 4-хлор-N-изопропилхинолин-7-карбоксамид

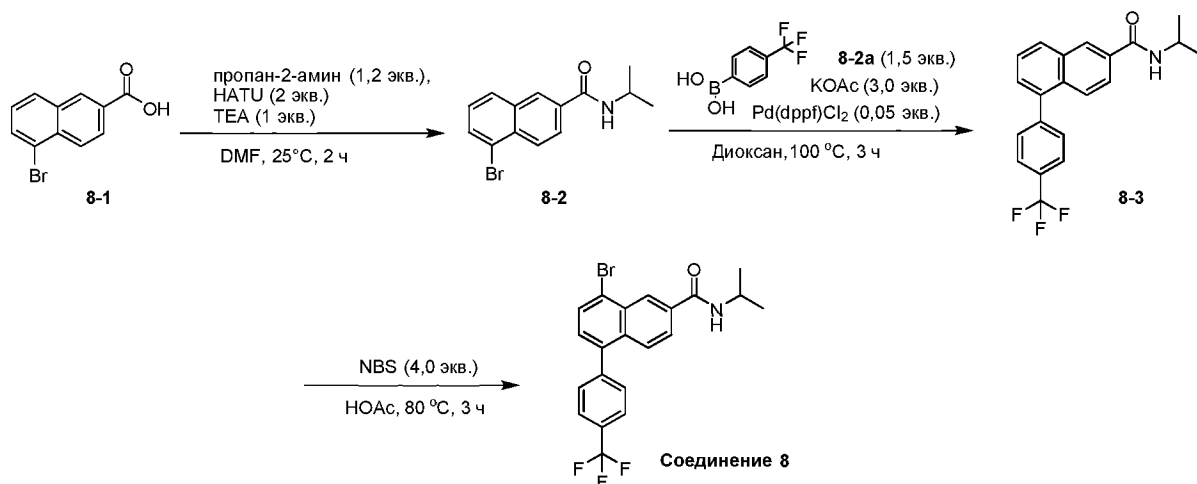
[00249] К раствору соединения **7-2** (98 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и HATU (269,2 мг, 0,70 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли пропан-2-амин (33,4 мг, 0,56 ммоль, 48,6 мкл, 1,2 экв.) и DIEA (122 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 93% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA: PE = 1:1 - 1:0) с получением соединения **7-3** (40 мг, 0,16 ммоль, 33,02% выход) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,19 (br, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Стадия 3: N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-карбоксамид

[00250] К раствору соединения **7-3** (40 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в DME (2,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,2 мг, 8,0 мкмоль, 0,05 экв.). А затем добавляли Na_2CO_3 (34,0 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.) в H_2O (0,6 мл) и [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоте (38,1 мг, 0,2 ммоль, 1,25 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 16 часов. При помощи LCMS наблюдали, что оставалось 30% исходного вещества, и что было определено 16% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EA (15 мл) и промывали водой (2×6 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (2,03 мг, 5,66 мкмоль, 3,52% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,709 мин, масса расчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 358,13, m/z получено 359,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ 9,05 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,32 - 4,43 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 8: 8-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 8)



Стадия 1: 5-бром-N-изопропил-2-нафтамид

[00251] К смеси соединения **8-1** (11 г, 43,81 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (33,32 г, 87,62 ммоль, 2 экв.) и Et_3N (4,43 г, 43,81 ммоль, 6,10 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C . Затем к смеси добавляли пропан-2-амин (3,11 г, 52,57 ммоль, 4,52 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C . При

помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили добавлением H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= 50/1 - 5:1). Соединение **8-2** (11 г, 37,65 ммоль, 85,9% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00252] Смесь соединения **8-2** (1 г, 3,42 ммоль, 1 экв.), соединения **8-2a** (975,0 мг, 5,13 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (1,01 г, 10,2 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (125,2 мг, 0,17 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (15 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Остаток выливали в H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **8-3** (920 мг, 2,57 ммоль, 75,2% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 8-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00253] К раствору соединения **8-3** (150 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в HOAc (5 мл) добавляли NBS (298,8 мг, 1,68 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к. т. Затем добавляли ледяную воду (20 мл) и смесь нейтрализовали до значения pH = 7,5 при помощи водн. NaOH (2 M). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (42,7 мг, 96,9 мкмоль, 23% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,938 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₇BrF₃NO 436,26, m/z получено 437,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 1,5, 8,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,18 (qd, J = 6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

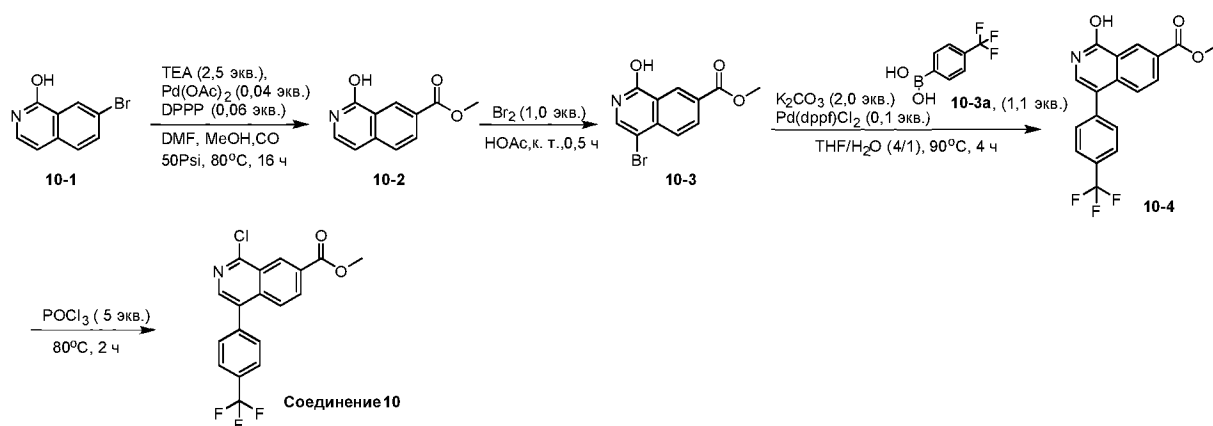
Пример 9: метил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксилат (соединение 9)

CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 1,25$ Гц, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 2H) 8,27 (dd, $J = 8,78, 1,51$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 5,52$ Гц, 1 H).

Стадия 4: метил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксилат

[00257] Смесь соединения **9-4** (60 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (61,7 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.), Na_2CO_3 (57,3 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31,8 мг, 27 мкмоль, 0,1 экв.) в DME (3 мл) дегазировали, а затем нагревали при 85°C в течение 4 часов в атмосфере N_2 . При помощи LCMS наблюдали, что 28% требуемого продукта было определено. Реакцию концентрировали. Остаток разбавляли EA (20 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (12 мг, 35,35 мкмоль, 13,06% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,815 мин, масса расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ 331,08, m/z получено 331,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,52$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 5,77$ Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,90 - 8,00 (m, 4H), 3,96 (s, 3H).

Пример 10: метил-1-хлор-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат (соединение 10)



Стадия 1: метил-1-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат

[00258] К раствору соединения **10-1** (0,5 г, 2,23 ммоль, 1 экв.), Et_3N (564,5 мг, 5,58 ммоль, 0,77 мл, 2,5 экв.) и DPPP (55,2 мг, 0,13 ммоль, 0,06 экв.) в DMF (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 89,26 мкмоль, 0,04 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували CO несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунт. /кв. дюйм) при 80°C в течение 16 часов. При помощи LCMS наблюдали, что 94% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь фильтровали и удаляли MeOH. Остаток разбавляли EA (40 мл) и промывали солевым раствором (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Соединение **10-2** (400 мг, 1,97 ммоль, 88,21% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде грязно-белого

твёрдого вещества. При помощи НЯМР наблюдали, что получали требуемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,08 (br s, 1 H), 9,08 (d, $J = 1,76$ Гц, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,41, 1,88$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 8,28$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 7,28$ Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 3H).

Стадия 2: метил-4-бром-1-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат

[00259] Смесь Br_2 (220,2 мг, 1,38 ммоль, 71,04 мкл, 1 экв.) и HOAc (2 мл) добавляли по каплям к смеси соединения **10-2** (280 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) и HOAc (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 30 минут. При помощи LCMS наблюдали, что оставалось 53% исходного вещества, и что было определено 45% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали. Соединение **10-3** (350 мг, 1,24 ммоль, 89,95% выход) получали в виде желтого твёрдого вещества, которое использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки.

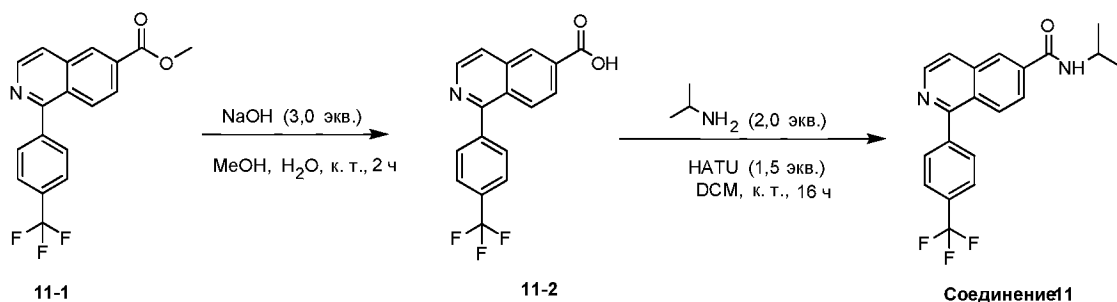
Стадия 3: метил-1-гидрокси-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат

[00260] К раствору соединения **10-3** (330 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.), соединения **10-3a** (244,40 мг, 1,29 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (323,3 мг, 2,34 ммоль, 2 экв.) в THF (8 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (85,6 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 4 часов. При помощи LCMS наблюдали, что 36% требуемого продукта было израсходовано. Реакцию концентрировали. Остаток разбавляли EA (15 мл) и промывали водой (2×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA: PE=1:10~1:5) с получением соединения **10-4** (70 мг, 177,37 мкмоль, 15,16% выход) в виде белого твёрдого вещества.

Стадия 4: метил-1-хлор-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат

[00261] Раствор соединения **10-4** (70 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (1,5 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 81% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), доводили значение pH до 7 нас. NaHCO_3 и экстрагировали EA (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA: PE=1:10) с получением указанного соединения (46 мг, 0,12 ммоль, 59,90% выход) в виде белого твёрдого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,946 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ 365,04, m/z получено 365,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,00$ Гц, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 8,78$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,03$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J = 8,03$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H).

Пример 11: N-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксамид (соединение 11)



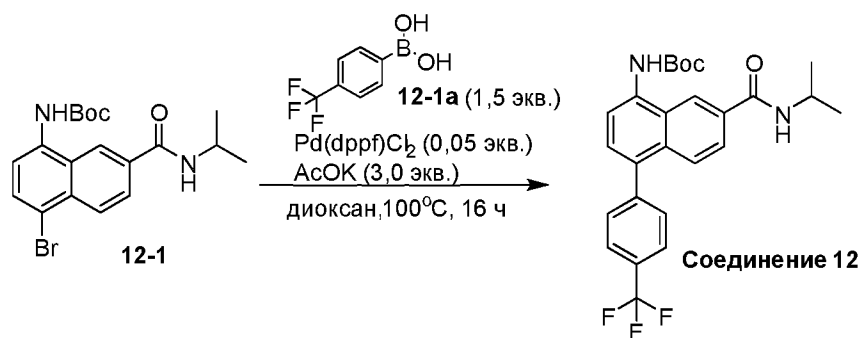
Стадия 1: 1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоновая кислота

[00262] К раствору соединения **11-1** (45 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли NaOH (16,3 мг, 0,4 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 90% требуемого продукта было определено. Реакцию концентрировали. Остаток доводили значение pH до 4-5 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Соединение **11-2** (40 мг, 0,11 ммоль, 83,5% выход) в виде белого твердого вещества использовали сразу на следующей стадии.

Стадия 2: N-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксамид

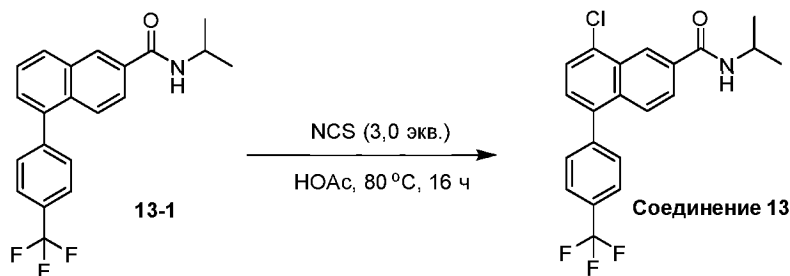
[00263] К раствору соединения **11-2** (40 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и HATU (71,9 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли изопропиламин (14,9 мг, 0,25 ммоль, 22 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 71% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EA (30 мл) и промывали солевым раствором (3×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (14,67 мг, 40,94 мкмоль, 32,47% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,737 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O 358,13, m/z получено 359,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 5,52 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 7,78 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 3H), 7,94 (q, J = 8,28 Гц, 4H), 4,26 - 4,10 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,53 Гц, 6H).

Пример 12: трет-бутил(7-(изопропилкарбамоил)-4-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)карбамат (соединение 12)



[00264] К раствору соединения **12-1** (220 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19,8 мг, 27,0 мкмоль, 0,05 экв.), AcOK (159,0 мг, 1,62 ммоль, 3 экв.) и соединение **12-1a** (153,9 мг, 0,81 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и что было определено 70% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EA (20 мл), промывали солевым раствором (5 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 4:1). Указанное соединение (300 мг, 0,55 ммоль, 53,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,935 мин, масса рассчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O₃, 472,20 m/z получено 495,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (br d, *J* = 7,78 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,78 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,04 Гц, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,04 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,04 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,04 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,07 (br d, *J* = 8,28 Гц, 1H), 4,36 (dq, *J* = 13,62, 6,76 Гц, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,54 Гц, 6H).

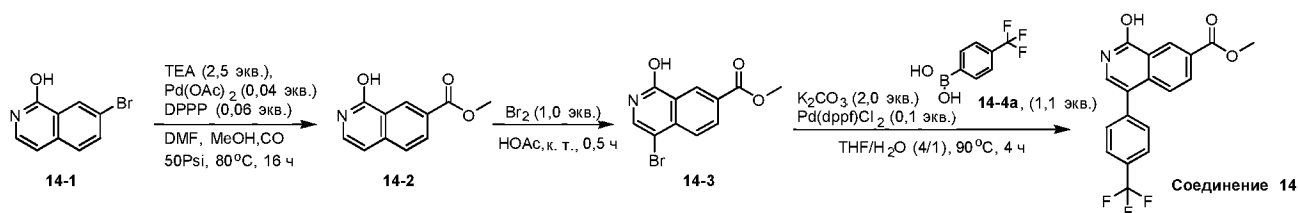
Пример 13: 8-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 13)



[00265] К раствору соединения **13-1** (300 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.) в HOAc (5 мл) добавляли NCS (336,2 мг, 2,52 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем добавляли ледяную воду (20 мл) и смесь нейтрализовали до значения pH = 7,5 водн. NaOH (2 M), водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением 85 мг неочищенного продукта. А затем неочищенный продукт очищали методом хиральной SFC с получением указанного соединения (51,8 мг, 0,13 ммоль, 15,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,934 мин, масс. расчит. для $C_{21}H_{17}ClF_3NO$ 391,1, m/z получено 391,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,4, 13,9$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H).

Пример 14: метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]-2Н-изохинолин-7-карбоксилат (соединение 14)



Стадия 1: метил-1-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат

[00266] К раствору соединения **14-1** (0,5 г, 2,23 ммоль, 1 экв.), Et_3N (564,5 мг, 5,58 ммоль, 0,8 мл, 2,5 экв.) и DPPP (55,2 мг, 0,13 ммоль, 0,06 экв.) в DMF (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (20 мг, 89,3 мкмоль, 0,04 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували CO несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунт. /кв. дюйм при $80^\circ C$ в течение 16 часов. При помощи LCMS наблюдали, что 94% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь фильтровали и удаляли MeOH. Остаток разбавляли EA (40 мл) и промывали солевым раствором (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Соединение **14-2** (400 мг, 1,97 ммоль, 88,2% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде грязно-белого твердого вещества. При помощи НЯМР подтверждали, что получали требуемый продукт. 1H НЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- d) 11,08 (br s, 1 H), 9,08 (d, $J = 1,76$ Гц, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,41, 1,88$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 8,28$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 7,28$ Гц, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 3H).

Стадия 2: метил-4-бром-1-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат

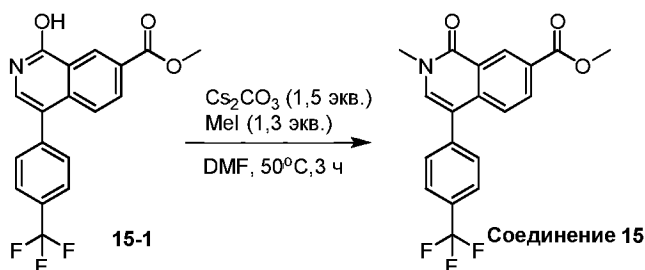
[00267] Смесь Br_2 (220,2 мг, 1,38 ммоль, 71 мкл, 1 экв.) и HOAc (2 мл) добавляли по каплям к смеси соединения **14-2** (280 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) и HOAc (10 мл) и перемешивали при $25^\circ C$ в течение 30 минут. При помощи LCMS наблюдали, что 53% оставшегося вещества оставалось, и что было определено 45% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали. Соединение **14-3** (350 мг, 1,24 ммоль, 89,9% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде желтого твердого

вещества.

Стадия 3: метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]-2Н-изохинолин-7-карбоксилат

[00268] К раствору соединения **14-3** (1,9 г, 6,74 ммоль, 1 экв.), соединения **14-4a** (1,41 г, 7,41 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (1,86 г, 13,47 ммоль, 2 экв.) в THF (40 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (492,8 мг, 0,67 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $90^\circ C$ в течение 4 часов. При помощи LCMS наблюдали, что было израсходовано 36% требуемого продукта. Реакцию концентрировали. Остаток разбавляли EA (100 мл) и промывали водой (2×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA: PE=1:10~1:5) с получением указанного соединения (480 мг, 1,24 ммоль, 18,47% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,802 мин, масса расчит. для $C_{18}H_{12}F_3NO_3$ 347,08, m/z получено 347,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,85 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

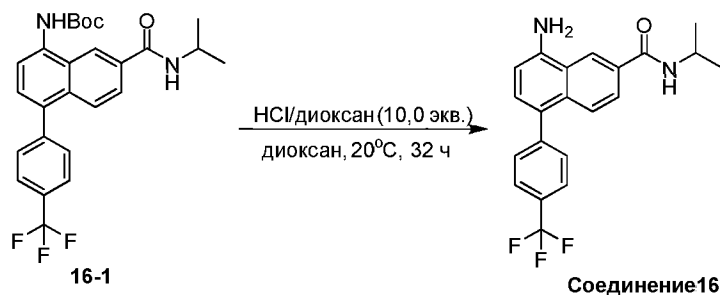
Пример 15: метил-2-метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат (соединение 15)



[00269] К раствору соединения **15-1** (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (70,4 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (2 мл) добавляли MeI (26,5 мг, 0,18 ммоль, 1,3 экв.). Реакцию нагревали при $50^\circ C$ в течение 3 ч. При помощи LCMS наблюдали, что требуемый продукт определяли, а при помощи HPLC наблюдали, что было определено 80% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EA (15 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (25 мг, 69,19 мкмоль, 48% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,837 мин, масс. расчит. для $C_{19}H_{14}F_3NO_3$ 361,09, m/z получено 362,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,18 (s,

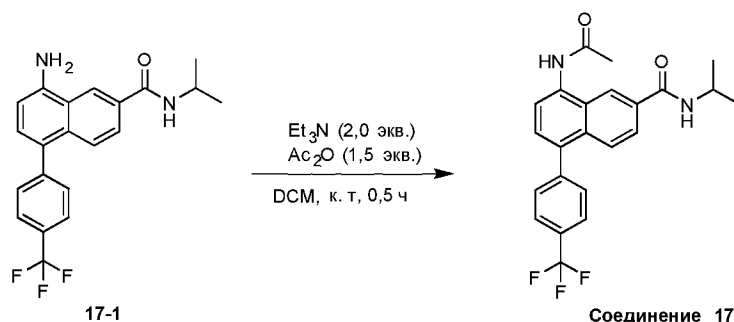
1H), 3,99 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Пример 16: 8-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 16)



[00270] К раствору соединения **16-1** (20 мг, 42,3 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 0,1 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 32 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и что было определено 76% требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (8 мг, 21,5 мкмоль, 50,8% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,826 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O, 372,14 m/z получено 372,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 8,48 (s, 1H) 7,78 (d, *J* = 8,76 Гц, 1H) 7,66 (br d, *J* = 7,88 Гц, 2H) 7,61 (br d, *J* = 8,88 Гц, 1H) 7,48 (br d, *J* = 7,88 Гц, 2H) 7,26 (d, *J* = 7,64 Гц, 1H) 6,96 (d, *J* = 7,50 Гц, 1H) 6,12 (br d, *J* = 7,38 Гц, 1H) 4,20 - 4,30 (m, 1H) 1,21 (d, *J* = 6,50 Гц, 6H).

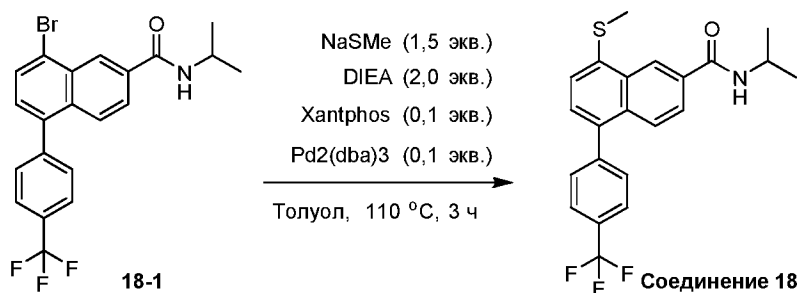
Пример 17: 8-ацетидамо-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 17)



[00271] К раствору соединения **17-1** (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TEA (27,2 мг, 0,27 ммоль, 37,4 мкл, 2 экв.) и ацетилацетат (20,6 мг, 0,2 ммоль, 18,9 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что 85% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь

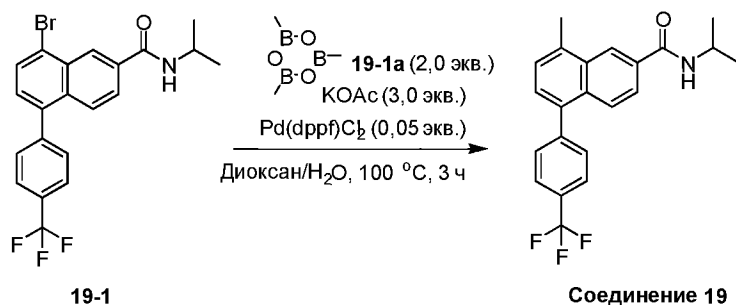
концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (28 мг, 64,9 мкмоль, 48,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,787 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂, 414,16 m/z получено 437,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 8,49 (s, 1H), 7,91 - 8,12 (m, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 7,60 (br s, 1H), 7,51 (br d, *J* = 7,76 Гц, 2H), 7,44 (br d, *J* = 7,76 Гц, 1H), 6,24 (br d, *J* = 7,64 Гц, 1H), 4,33 (dq, *J* = 13,59, 6,74 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,50 Гц, 6H).

Пример 18: N-изопропил-8-метилсульфанил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 18)



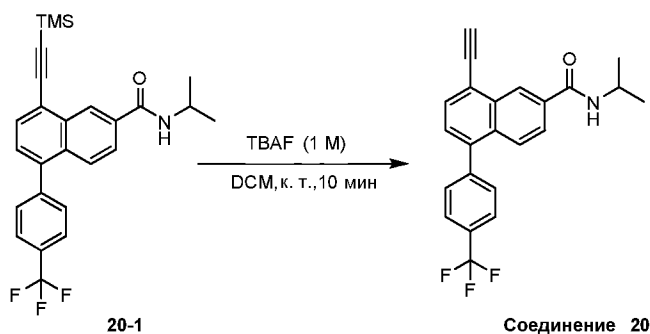
[00272] Смесь соединения **18-1** (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), NaSMe (24,1 мг, 0,34 ммоль, 21,9 мкл, 1,5 экв.), Xantphos (13,2 мг, 22,9 мкмоль, 0,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (20,9 мг, 22,9 мкмоль, 0,1 экв.) и DIPEA (59,2 мг, 0,46 ммоль, 79,8 мкл, 2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Остаток выливали в H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (42,8 мг, 0,11 ммоль, 46,2% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,927 мин, масс. рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NOS 403,1, m/z получено 404,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J* = 1,6, 8,9 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 6,7, 13,8 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 19: N-изопропил-8-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 19)



[00273] К смеси соединения **19-1** (0,05 г, 0,11 ммоль, 1 экв.) и соединения **19-1a** (28,7 мг, 0,22 ммоль, 32 мкл, 2 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли KOAc (33,7 мг, 0,34 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (4,1 мг, 5,7 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили EA (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (6,38 мг, 17,1 мкмоль, 14,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,915 мин, масс. расчет. для: C₂₂H₂₀F₃NO 371,40, m/z получено 372,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

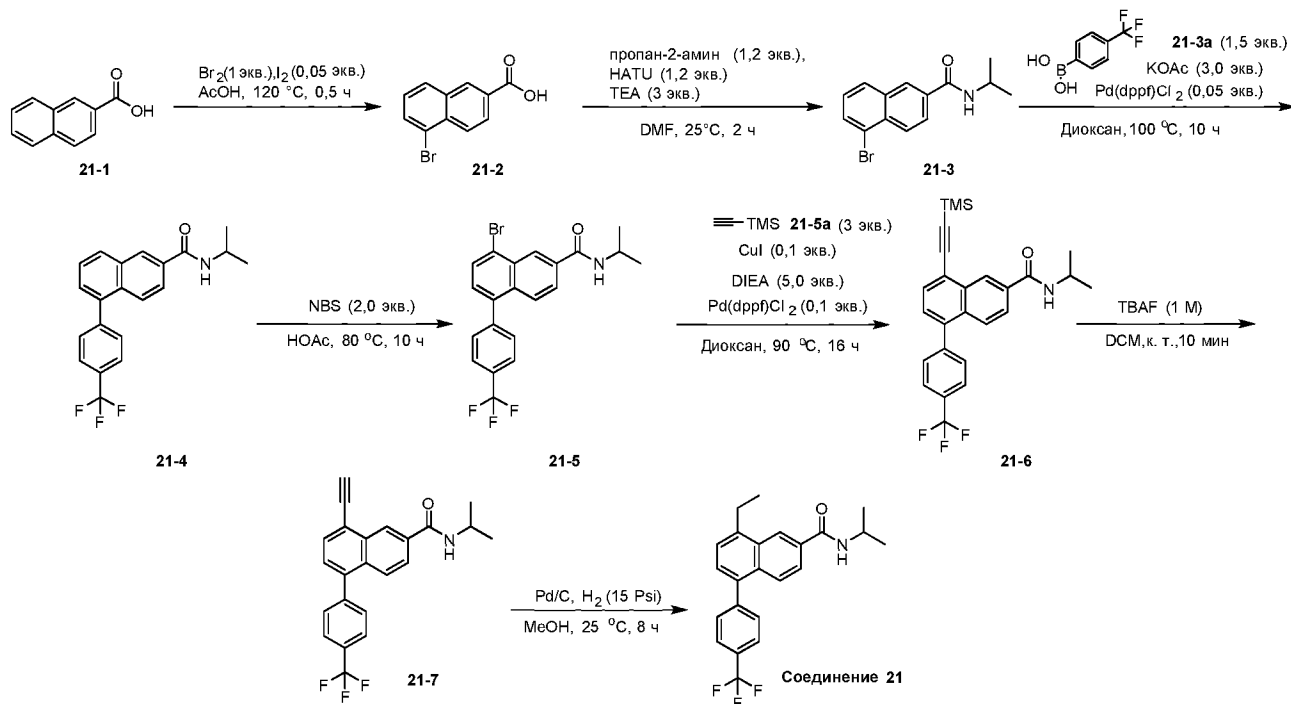
Пример 20: 8-этинил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 20)



[00274] К смеси соединения **20-1** (0,03 г, 66,1 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TBAF (1 М, 66,1 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (8,9 мг, 23,3 мкмоль, 35,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,908

мин, масс. расчит. для: $C_{23}H_{18}F_3NO$ 381,39, m/z получено 382,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 5H), 7,70 (br d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,30 (td, $J = 6,6, 13,2$ Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H).

Пример 21: 8-этил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 21)



Стадия 1: 5-бромнафталин-2-карбоновая кислота

[00275] К смеси соединения **21-1** (5 г, 29,04 ммоль, 1 экв.) в АсОН (50 мл) добавляли I_2 (368,5 мг, 1,45 ммоль, 0,29 мл, 0,05 экв.) и Br_2 (4,64 г, 29,04 ммоль, 1,50 мл, 1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при $120^\circ C$. Смесь гасили H_2O (100 мл) и смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали PE (100 мл \times 3). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **21-2** (18 г, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5-бром-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид

[00276] К смеси соединения **21-2** (9 г, 35,85 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли НАТУ (16,36 г, 43,01 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (10,88 г, 107,54 ммоль, 14,97 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при $25^\circ C$. Затем к смеси добавляли пропан-2-амин (2,54 г, 43,01 ммоль, 3,70 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при $25^\circ C$. Смесь гасили H_2O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=50/1 - 5:1). Соединение **21-3** (20 г,

51,34 ммоль, 71,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00277] К смеси соединения **21-3** (6 г, 20,54 ммоль, 1 экв.) и [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты **21-3a** (5,85 г, 30,80 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли KOAc (6,05 г, 61,61 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (751,3 мг, 1,03 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 ч при 100°C. Смесь гасили EA (30 мл) и смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 10:1) с получением остатка. Соединение **21-4** (6,12 г, 17,13 ммоль, 27,8% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: 8-бром-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00278] К смеси соединения **21-4** (2,5 г, 7,0 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли NBS (2,49 г, 13,99 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 ч при 80°C. Смесь гасили NaOH (4 M, 100 мл) и смесь экстрагировали EA (30мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 5:1). Соединение **21-5** (3 г, 6,8 ммоль, 48,6% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]-8-(2-триметилсилилэтинил)нафталин-2-карбоксамид

[00279] К смеси соединения **21-5** (0,2 г, 0,45 ммоль, 1 экв.) и этинил(триметил)силана **21-5a** (135,0 мг, 1,3 ммоль, 0,19 мл, 3 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (33,5 мг, 45,8 ммоль, 0,1 экв.), CuI (8,7 мг, 45,8 мкмоль, 0,1 экв.) и DIPEA (296,2 мг, 2,2 ммоль, 0,39 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 ч при 100°C. LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили EA (30 мл) и смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=50/1 - 8:1). Соединение **21-6** (0,15 г, 0,33 ммоль, 72,1% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

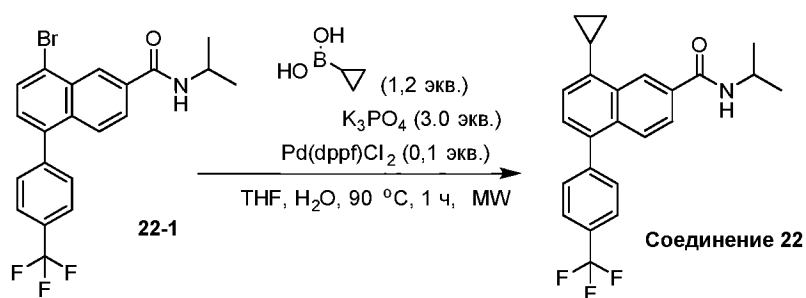
Стадия 6: 8-этинил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00280] К смеси соединения **21-6** (0,1 г, 0,22 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TBAF (1 М, 0,22 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA(20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 8:1). Соединение **21-7** (61 мг, 0,15 ммоль, 72,5% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7: 8-этил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00281] К раствору соединения **21-7** (30 мг, 0,078 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% влажного) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 8 ч. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (9,5 мг, 24,6 мкмоль, 31,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,939 мин, масс. расчет. для: C₂₃H₂₂F₃NO 385,17, m/z получено 386,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 4,19 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 3,24 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 1,39 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 1,23 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

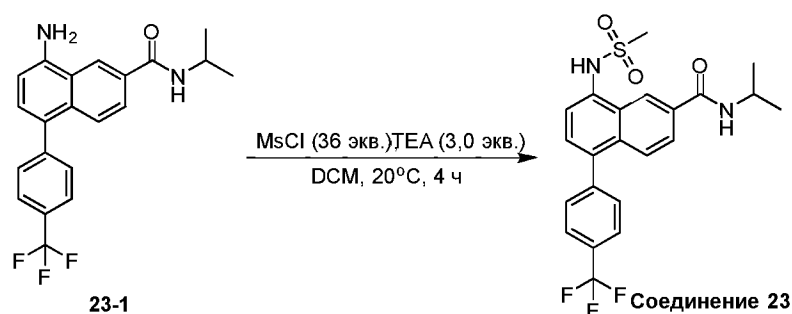
Пример 22: 8-циклопропил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 22)



[00282] Смесь соединения **22-1** (100 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (23,6 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), K₃PO₄ (145,9 мг, 0,68 ммоль, 3 экв.), H₂O (4,1 мг, 0,22 ммоль, 4,13 мкл, 1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (16,77 мг, 22,9 мкмоль, 0,1 экв.) в THF (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ с микроволновым облучением. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали обнаружение требуемого соединения. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и смесь экстрагировали EA (6 мл× 3).

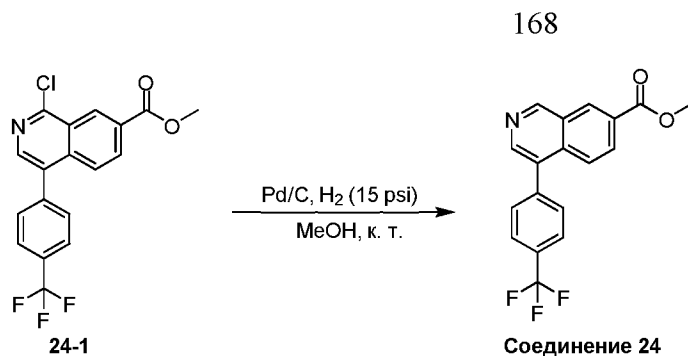
Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (6 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (35 мг, 87,1 мкмоль, 38,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,953 мин, масс. расчит. для C₂₄H₂₂F₃NO 397,17, m/z получено 398,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 0,82 - 0,86 (m, 2 H) 1,13 - 1,18 (m, 2 H) 1,23 (d, *J* = 6,50 Гц, 6 H) 2,59 - 2,65 (m, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 7,38 (d, *J* = 7,50 Гц, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,00 Гц, 2 H) 7,81 (d, *J* = 8,88 Гц, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 3 H) 8,49 (d, *J* = 7,75 Гц, 1 H) 8,98 (s, 1 H).

Пример 23: N-изопропил-8-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 23)



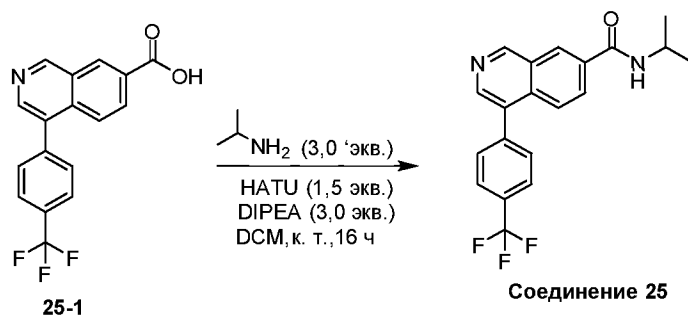
[00283] К раствору соединения **23-1** (30 мг, 80,6 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TEA (24,5 мг, 0,24 ммоль, 34 мкл, 3 экв.) и метансульфонилхлорид (0,34 г, 2,97 ммоль, 0,2 мл, 36 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и что было определено ~50% требуемой массы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10 мг, 22,2 мкмоль, 27,5% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,819 мин, масса расчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S, 450,12 m/z получено 473,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 - 8,76 (m, 1H) 7,88 - 7,92 (m, 1H) 7,77 - 7,84 (m, 4H) 7,59 (d, *J* = 8,00 Гц, 2H) 7,52 (d, *J* = 7,75 Гц, 2H) 6,29 (br d, *J* = 7,50 Гц, 1H) 4,31 - 4,40 (m, 1H) 3,14 (s, 3H) 1,32 (d, *J* = 6,50 Гц, 6H).

Пример 24: метил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат (соединение 24)



[00284] К раствору соединения **24-1** (140 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 50% чистоты) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 3 часов. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 84% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. 20 мг неочищенного продукта очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (4,42 мг, 12,67 мкмоль, 3,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,786 мин, масса рассчит. для C₁₈H₁₂F₃NO₂ 330,08, m/z получено 331,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 9,43 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,38 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,88, 1,75 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,88 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,00 Гц, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,00 Гц, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 3H).

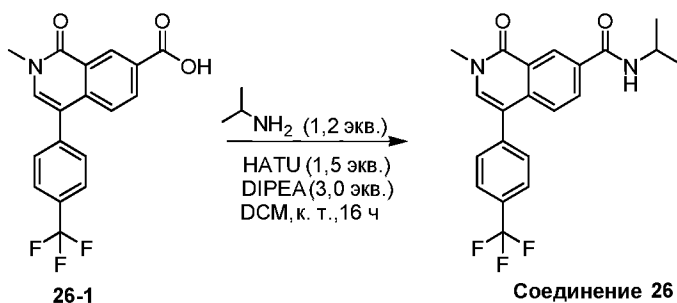
Пример 25: N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксамид (соединение 25)



[00285] К раствору соединения **25-1** (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и DIEA (61,1 мг, 0,47 ммоль, 3 экв.) в DCM (4 мл) добавляли изопропиламин (27,9 мг, 0,47 ммоль, 3 экв.), а затем HATU (89,8 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 45% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали водой (2×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (2,33 мг, 6,24 мкмоль, 3,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,722 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O 358,13, m/z получено 359,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

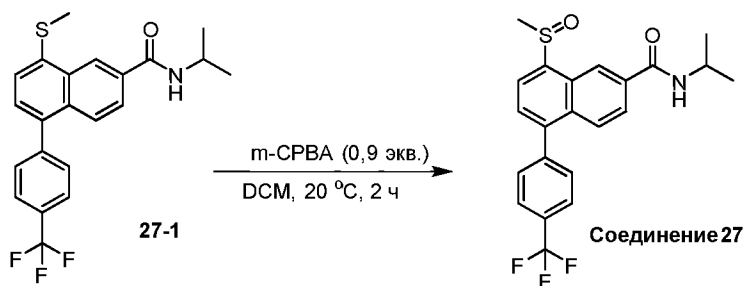
9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,91, 1,63$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,78$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,03$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J = 8,03$ Гц, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,33 - 4,47 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,53$ Гц, 6H).

Пример 26: N-изопропил-2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоксамид (соединение 26)



[00286] К раствору соединения **26-1** (13 мг, 37,4 мкмоль, 1 экв.) и изопропиламина (2,6 мг, 44,9 мкмоль, 4 мкл, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (21,3 мг, 56,1 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (14,5 мг, 0,11 ммоль, 19,5 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 58% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (3,15 мг, 8,11 мкмоль, 21,6% выход) в виде белого твердого вещества. При помощи НЯМР и LCMS подтверждали, что получали требуемый продукт. LCMS (ESI): RT = 0,782 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,14, m/z получено 389,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 8,76 (d, $J = 1,88$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,51, 2,00$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,13$ Гц, 2H), 7,58 (dd, $J = 12,26, 8,38$ Гц, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,26 (br d, $J = 6,63$ Гц, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,63$ Гц, 6H).

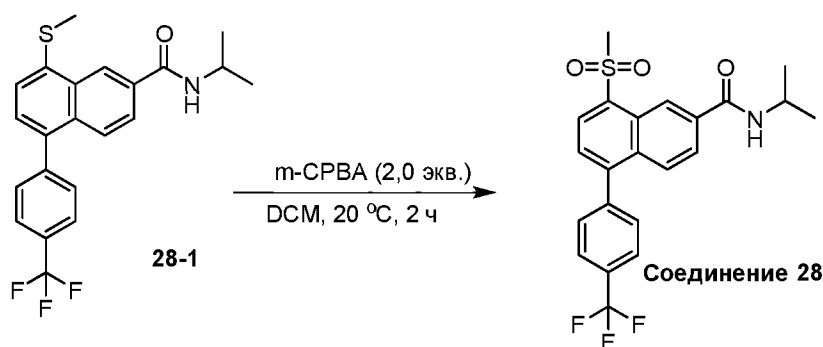
Пример 27: N-изопропил-8-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 27)



[00287] К раствору соединения **27-1** (120 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл)

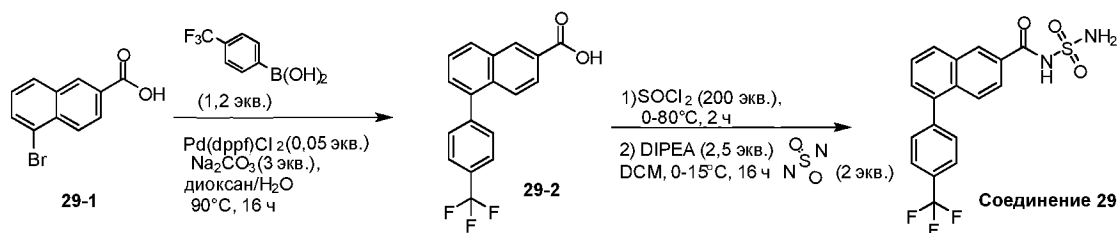
добавляли *m*-CPBA (47,1 мг, 0,3 ммоль, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что реагент был полностью израсходован, и что было определено ~83% требуемого соединения ($m/z=441,9$; RT: 0,78 мин). Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл). Такой раствор промывали последовательно насыщенным Na₂SO₃ (20 мл × 2), NaHCO₃ (20 мл × 2) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (65,8 мг, 0,2 ммоль, 52,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,790 мин, масс. расчет. для C₂₂H₂₀F₃NO₂S 419,1, m/z получено 442,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 9,0 Гц, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 3H), 7,86 - 7,74 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,23 (dd, *J* = 2,6, 6,6 Гц, 6H).

Пример 28: N-изопропил-8-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 28)



[00288] К раствору соединения **28-1** (120 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли *m*-CPBA (104,8 мг, 0,6 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что реагент был полностью израсходован, и что было определено ~72% требуемого соединения ($m/z=436,0$; RT: 0,82 мин). Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл). Такой раствор последовательно промывали насыщенным Na₂SO₃ (20 мл × 2), NaHCO₃ (20 мл × 2) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (45,8 мг, 0,1 ммоль, 35,4% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,825 мин, масс. расчет. для C₂₂H₂₀F₃NO₃S 435,1, m/z получено 436,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 8,9 Гц, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 3H), 7,78 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H), 4,26 - 4,10 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 29: N-сульфамоил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 29)



Стадия 1: 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота

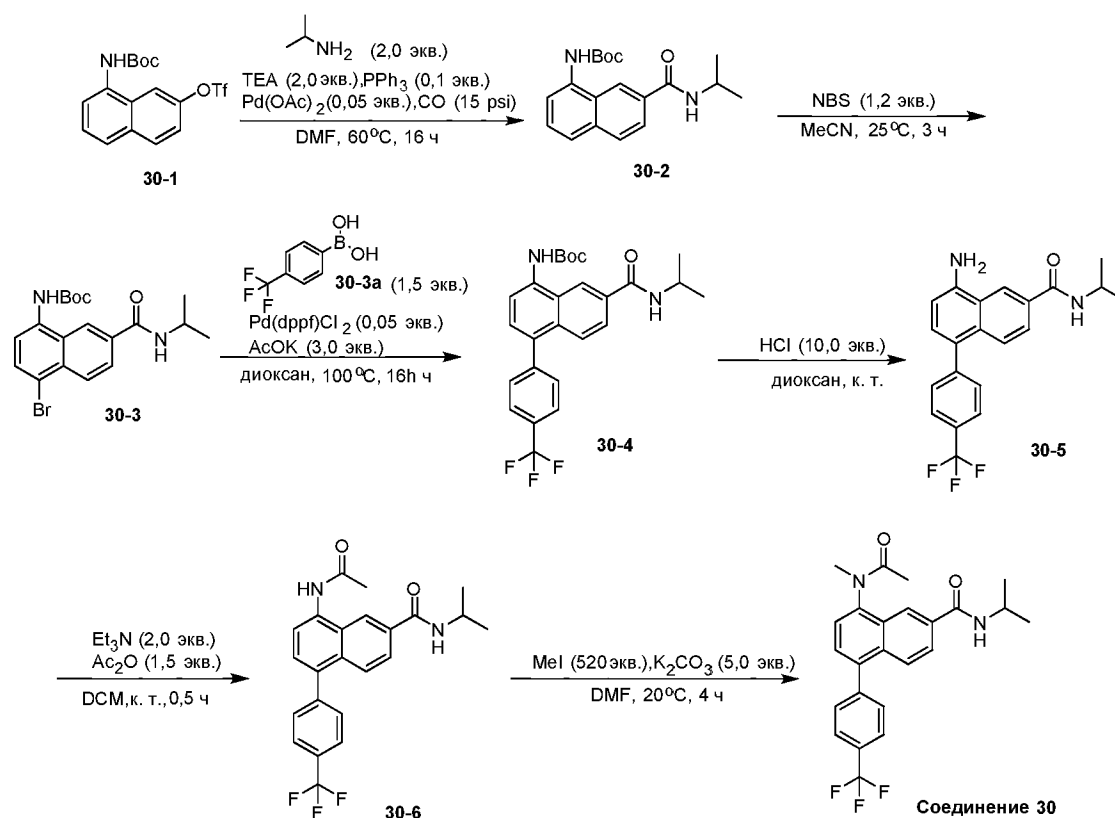
[00289] К смеси соединения **29-1** (0,5 г, 1,99 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (453,9 мг, 2,39 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (633,2 мг, 5,97 ммоль, 3 экв.) в диоксане (7 мл) и H_2O (1,3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (72,9 мг, 99 мкмоль, 0,05 экв.) при 20°C. Смесь дегазировали и повторно заполняли трижды азотом, а затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходного вещества не оставалось, было определено 48% требуемого продукта. Смесь концентрировали с удалением органического растворителя, разбавляли водой (10 мл), доводили значение pH до ~11 при помощи 1 М NaOH и экстрагировали EA (15 мл×2). Отделенный водный слой доводили до значения pH~2 при помощи 1 М HCl и экстрагировали EA (25 мл×3). Тем не менее, объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением только 50 мг остатка. Затем вышеуказанные части объединяли, концентрировали, разбавляли 7:1 раствором DCM:MeOH (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения **29-2** (0,21 г, 0,66 ммоль, 33,3% выход) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H).

Стадия 2: N-сульфамоил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00290] Раствор соединения **29-2** (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и SOCl_2 (6,02 г, 50,59 ммоль, 3,7 мл, 200 экв.) нагревали при 80°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением остатка, который быстро растворяли в DCM (3 мл). Полученный раствор по каплям добавляли к раствору сульфамида (48,6 мг, 0,51 ммоль, 30 мкл, 2 экв.) и DIPEA (81,7 мг, 0,63 ммоль, 0,1 мл, 2,5 экв.) в DCM (3 мл) при 0°C. Затем полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходного вещества не оставалось, и было определено 53% требуемого продукта. Смесь гасили 1 мл воды, а затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (28,1 мг, 69 мкмоль, 27,3% выход) в виде белого

твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,615 мин, масс. расчит. для C₁₈H₁₃F₃N₂O₃S 394,06, m/z получено 395,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,85 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,67 - 7,56 (m, 3H).

Пример 30: N-изопропил-8-(N-метилацетида)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 30)



Стадия 1: трет-бутил(7-(изопропилкарбамоил)нафталин-1-ил)карбамат

[00291] К раствору соединения **30-1** (2,0 г, 5,11 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли TEA (1,03 г, 10,22 ммоль, 1,4 мл, 2 экв.), PPh₃ (134,0 мг, 0,51 ммоль, 0,1 экв.), Pd(OAc)₂ (57,4 мг, 0,26 ммоль, 0,05 экв.) и пропан-2-амин (604,1 мг, 10,22 ммоль, 0,88 мл, 2 экв.). Реакционную смесь продували CO, затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере CO. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 45% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EA (20 мл) и промывали солевым раствором (5 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 4:1). Соединение **30-2** (700 мг, 2,07 ммоль, 40,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,98 (br d, *J* = 7,04 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,54 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,54, 1,25 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,28 Гц, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,18 (br d, *J* = 7,04 Гц, 1H), 4,29 - 4,42 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 6,54 Гц, 6H).

Стадия 2: трет-бутил(4-бром-7-(изопропилкарбамоил)нафталин-1-ил)карбамат

[00292]

К раствору соединения **30-2** (500 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли NBS (325,2 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 97% требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EA (20 мл), промывали солевым раствором (5 мл×2) и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 4:1). Соединение **30-3** (420 мг, 1,03 ммоль, 67,7% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил(7-(изопропилкарбамоил)-4-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)карбамат

[00293]

К раствору соединения **30-3** (220 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19,8 мг, 27,0 мкмоль, 0,05 экв.), AcOK (159,0 мг, 1,62 ммоль, 3 экв.) и соединение **30-3a** (153,9 мг, 0,81 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было определено 70% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EA (20 мл), промывали солевым раствором (5 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 4:1). Соединение **30-4** (300 мг, 0,55 ммоль, 53,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,935 мин, масса рассчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O₃, 472,20 m/z получено 495,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (br d, *J* = 7,78 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,78 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,04 Гц, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,04 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,04 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,04 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,07 (br d, *J* = 8,28 Гц, 1H), 4,36 (dq, *J* = 13,62, 6,76 Гц, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,54 Гц, 6H).

Стадия 4: 8-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00294]

К раствору соединения **30-4** (20 мг, 42,3 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,1 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 32 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было определено 76% требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Соединение **30-5** (8 мг, 21,5 мкмоль, 50,8% выход) получали в виде светло-желтого твердого

вещества. LCMS (ESI): RT = 0,826 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O, 372,14 m/z получено 372,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H) 7,78 (d, J = 8,76 Гц, 1H) 7,66 (br d, J = 7,88 Гц, 2H) 7,61 (br d, J = 8,88 Гц, 1H) 7,48 (br d, J = 7,88 Гц, 2H) 7,26 (d, J = 7,64 Гц, 1H) 6,96 (d, J = 7,50 Гц, 1H) 6,12 (br d, J = 7,38 Гц, 1H) 4,20 - 4,30 (m, 1H) 1,21 (d, J = 6,50 Гц, 6H).

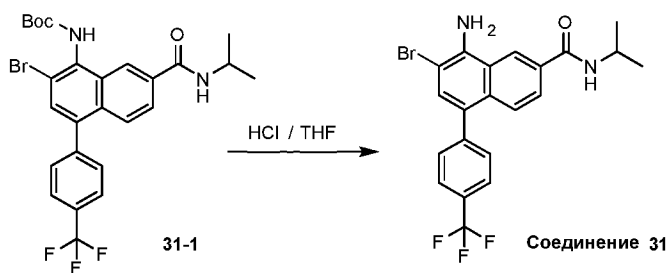
Стадия 5: 8-ацетамидо-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00295] К раствору соединения **30-5** (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TEA (27,2 мг, 0,27 ммоль, 37,4 мкл, 2 экв.) и ацетилацетат (20,6 мг, 0,2 ммоль, 18,9 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 85% требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Соединение **30-6** (28 мг, 64,9 мкмоль, 48,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,787 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂, 414,16 m/z получено 437,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,91 - 8,12 (m, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 7,60 (br s, 1H), 7,51 (br d, J = 7,76 Гц, 2H), 7,44 (br d, J = 7,76 Гц, 1H), 6,24 (br d, J = 7,64 Гц, 1H), 4,33 (dq, J = 13,59, 6,74 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,50 Гц, 6H).

Стадия 6: N-изопропил-8-(N-метилацетамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

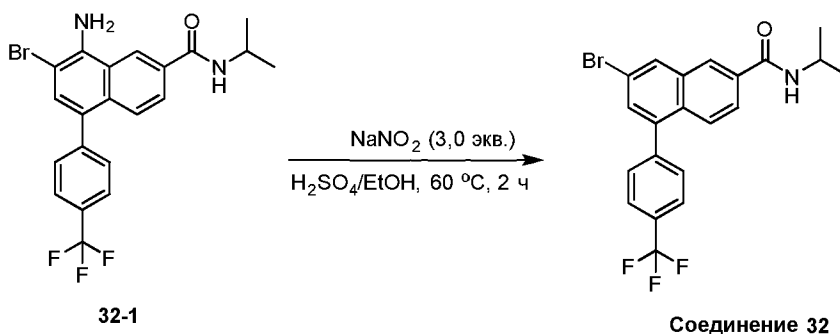
[00296] К раствору соединения **30-6** (5 мг, 12,1 мкмоль, 1 экв.) в DMF (0,2 мл) добавляли K₂CO₃ (8,34 мг, 60,3 мкмоль, 5 экв.) и MeI (0,89 г, 6,27 ммоль, 0,39 мл, 520 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. При помощи LCMS наблюдали, что было определено 56% требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (3,5 мг, 8,2 мкмоль, 67,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,824 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₃F₃N₂O₂, 428,17 m/z получено 429,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 7,88 Гц, 2H), 7,51 (q, J = 7,50 Гц, 2H), 6,19 (br d, J = 7,63 Гц, 1H), 4,30 - 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,63 Гц, 6H).

Пример 31: 8-амино-7-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 31)



[00297] Смесь соединения **31-1** (0,41 г, 0,74 ммоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 7,44 мл, 40 экв.) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (0,35 г, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт (40 мг) очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (14,7 мг, 30,1 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,069 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₈BrF₃N₂O 450,06, m/z получено 453,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,5, 8,9 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,17 (qd, *J* = 6,8, 13,8 Гц, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

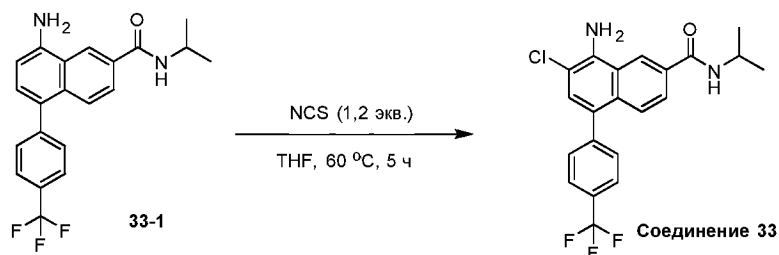
Пример 32: 7-бром-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 32)



[00298] К раствору соединения **32-1** (650 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли H₂SO₄ (1,20 г, 12,19 ммоль, 0,65 мл, 8,47 экв.) и нитрит натрия (298,1 мг, 4,32 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и смесь экстрагировали EA (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл × 3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 0/1 - 1:1) с получением неочищенного продукта (180 мг, 0,30 ммоль, 20,9% выход) в виде белого твердого вещества. 40 мг неочищенного продукта

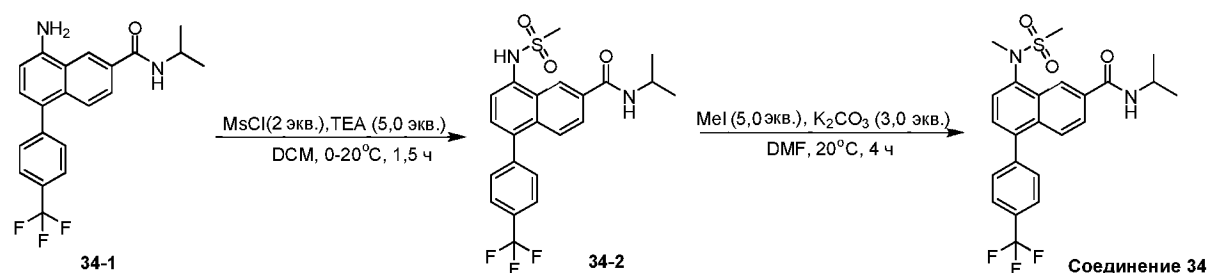
очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (26 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,949 мин, масс. расчет. для C₂₁H₁₇BrF₃NO 435,04, m/z получено 437,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,08 - 1,29 (m, 1 H) 1,21 (d, J = 6,53 Гц, 5 H) 4,15 (dq, J = 13,80, 6,69 Гц, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 1 H) 7,71 (d, J = 2,01 Гц, 1 H) 7,76 (d, J = 8,53 Гц, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 3 H) 8,39 - 8,52 (m, 3 H).

Пример 33: 8-амино-7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 33)



[00299] К смеси соединения **33-1** (0,05 г, 0,13 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли NCS (21,5 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили HCl (4 M, 20 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (6,8 мг, 15,2 мкмоль, 11,3% выход, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,903 мин, масс. расчет. для C₂₁H₁₈ClF₃N₂O 406,83, m/z получено 406,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 5H), 7,66 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 4,29 (td, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Гц, 7H).

Пример 34: N-изопропил-8-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 34)



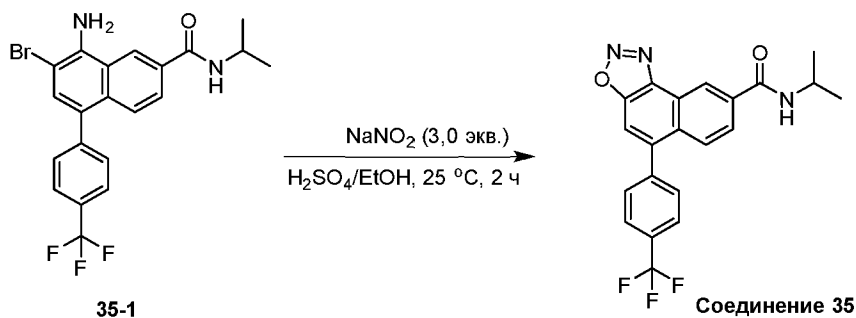
Стадия 1: N-изопропил-8-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00300] К раствору соединения **34-1** (120 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TEA (163 мг, 0,64 ммоль, 0,2 мл, 5 экв.) и метансульфонилхлорид (0,07 г, 4,02 ммоль, 50 мкл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и определяли 20% требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Соединение **34-2** (14 мг, 31,08 мкмоль, 9,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,813 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S, 450,12 m/z получено 473,0 [M+Na]⁺.

Стадия 2: N-изопропил-8-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00301] К раствору соединения **34-2** (14 мг, 31 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (12,9 мг, 93 мкмоль, 3 экв.) и MeI (2,5 мг, 15 мкмоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и 82% требуемого продукта было определено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (5 мг, 10,33 мкмоль, 33,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,829 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₃F₃N₂O₃S, 464,14 m/z получено 487,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,14 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,37 - 1,31 (m, 6H).

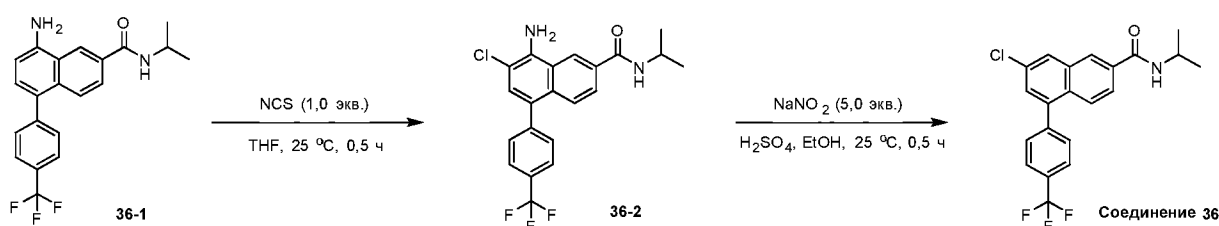
Пример 35: N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]бензо[e][1.2.3]бензоксадиазол-8-карбоксамид (соединение 35)



[00302] К раствору соединения **35-1** (500 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли H₂SO₄ (184,0 мг, 1,84 ммоль, 0,1 мл, 1,66 экв.) и нитрит натрия (229,3 мг, 3,32 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и смесь доводили значение pH до 8 при помощи NaOH (4 M). Смесь

экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 3:1) с получением указанного соединения (210 мг, 0,52 ммоль, 47,4% выход) в виде красного твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,785 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₆F₃N₃O₂ 399,12, m/z получено 400,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,53 Гц, 6 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 5,91 (br d, J = 7,03 Гц, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 8,03 Гц, 2 H) 7,71 (d, J = 8,03 Гц, 2 H) 7,80 (d, J = 1,25 Гц, 1 H).

Пример 36: 7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 36)



Стадия 1: 8-амино-7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

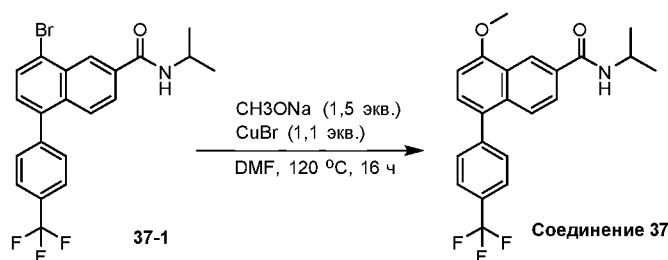
[00303] К смеси соединения **36-1** (0,05 г, 0,13 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли NCS (17,9 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили HCl (4 М, 10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 5:1). Соединение **36-2** (30 мг, 73,3 мкмоль, 54,6% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00304] К смеси соединения **36-2** (0,02 г, 49,1 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) и H₂SO₄ (4,9 мг, 49,1 мкмоль, 2,67 мкл, 1 экв.) добавляли NaNO₂ (16,9 мг, 0,24 ммоль, 5 экв.) и H₂O (4,4 мг, 0,24 ммоль, 4,4 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (2,7 мг, 7,0 мкмоль, 14,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,933

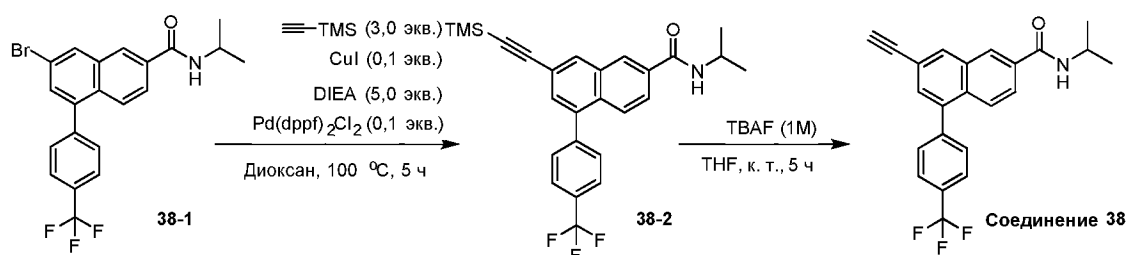
мин, масс. расчит. для $C_{21}H_{17}ClF_3NO$ 391,81, m/z получено 391,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 3H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 37: N-изопропил-8-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 37)



[00305] К раствору соединения **37-1** (200 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и $CuBr$ (72,3 мг, 0,5 ммоль, 15,4 мкл, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли CH_3ONa (0,13 М, 5,3 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали полное израсходование реагента, и было определено $\sim 74\%$ требуемого соединения ($m/z = 388,0$; RT: 0,89 мин). Затем добавляли ледяную воду (20 мл) и смесь нейтрализовали до значения $pH = 4\sim 5$ при помощи водн. HCl (2 М), Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (61,6 мг, 0,2 ммоль, 34,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,900 мин, масс. расчит. для $C_{22}H_{20}F_3NO_2$ 387,1, m/z получено 388,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H).

Пример 38: 7-этинил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 38)



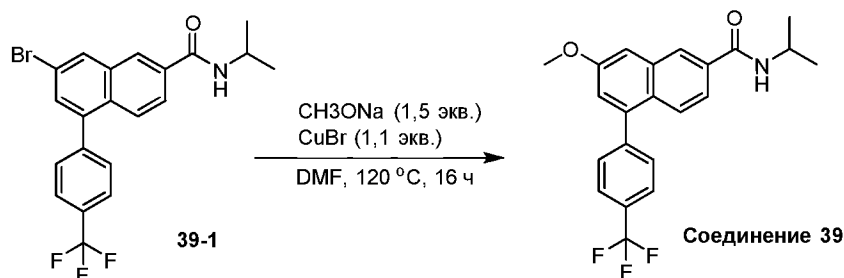
Стадия 1: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-7-((триметилсилил)этинил)-2-нафтамид

этинил)-2-нафтамид

[00306] Смесь соединения **38-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силана (33,7 мг, 0,34 ммоль, 47,6 мкл, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (8,3 мг, 11,4 мкмоль, 0,1 экв.), CuI (2,1 мг, 11,4 мкмоль, 0,1 экв.) и DIPEA (74,0 мг, 0,57 ммоль, 99,8 мкл, 5 экв.) в диоксане (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **38-2** (80 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 7-этинил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

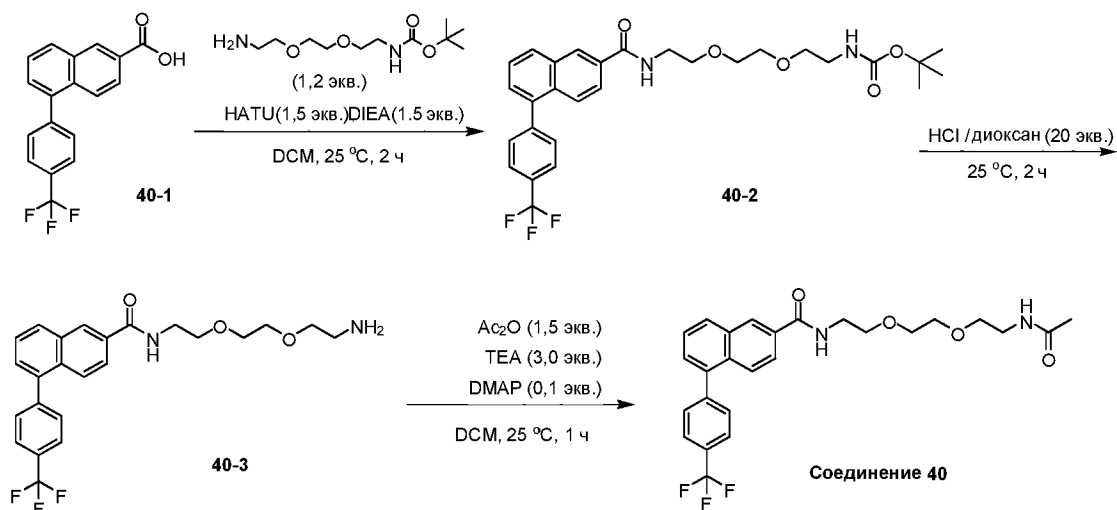
[00307] К раствору соединения **38-2** (80 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли TBAF (1 М, 0,17 мл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (5 мг, 12,9 мкмоль, 7,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,909 мин, масс. расчет. для C₂₃H₁₈F₃NO 381,39, m/z получено 381,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 39: N-изопропил-7-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 39)

[00308] К раствору соединения **39-1** (100 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и CuBr (36,2 мг, 0,3 ммоль, 8 мкл, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли CH₃ONa (0,13 М, 2,6 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали полное

израсходование реагента, и что было определено ~67% требуемого соединения ($m/z = 388,0$; RT: 0,89 мин). Затем добавляли ледяную воду (20 мл) и смесь нейтрализовали до значения $pH = 4\sim 5$ при помощи водн. HCl (2 М), Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (26,7 мг, 68,9 мкмоль, 30,1% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,901 мин, масс. расчит. для $C_{22}H_{20}F_3NO_2$ 387,1, m/z получено 388,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,74 - 7,61 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Пример 40: N-(2-(2-(2-ацетидаэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 40)



Стадия 1: трет-бутил(2-(2-(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этокси)этокси)этил)карбамат

[00309] К раствору соединения **40-1** (0,05 г, 0,16 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (47,1 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (90,2 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (30,7 мг, 0,24 ммоль, 41,3 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. Для подготовки реакции H_2O (25 мл) добавляли к раствору. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1 - =0:1). Соединение **40-2** (0,3 г, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

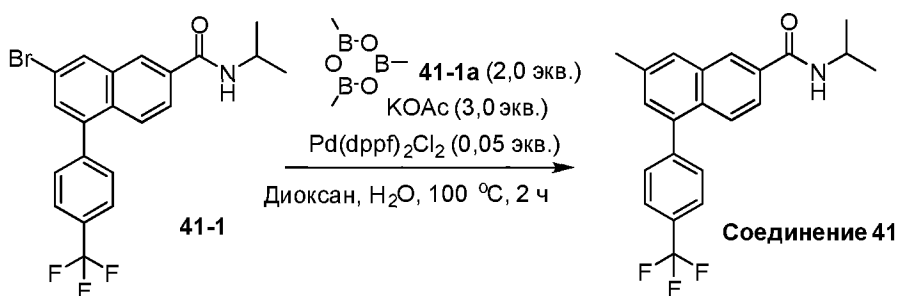
Стадия 2: N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00310] К раствору соединения **40-2** (0,3 г, 0,55 ммоль, 1 экв.) добавляли HCl/диоксан (3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **40-3** (0,2 г, 0,45 ммоль, 81,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: N-(2-(2-(2-ацетидаэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00311] К раствору соединения **40-3** (0,06 г, 0,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли Ac₂O (20,6 мг, 0,20 ммоль, 18,9 мкл, 1,5 экв.), DMAP (16,4 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (40,8 мг, 0,40 ммоль, 56,1 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. К раствору добавляли H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (19,9 мг, 40,9 мкмоль, 30,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,794 мин, масс. расчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O₄ 488,5, m/z получено 389,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,77 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 5H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 1,78 (s, 3H).

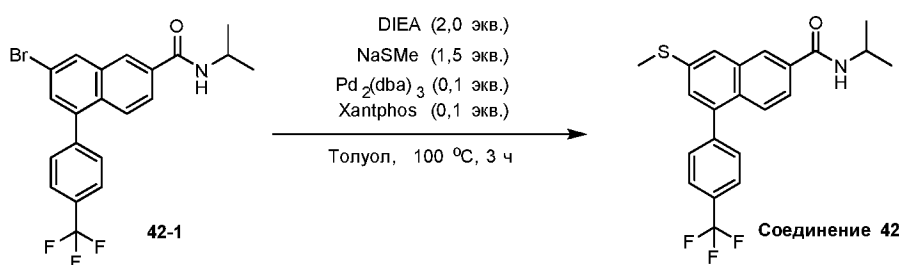
Пример 41: N-изопропил-7-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 41)



[00312] Смесь соединения **41-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), соединения **41-1a** (28,7 мг, 0,22 ммоль, 32 мкл, 2 экв.), KOAc (33,7 мг, 0,34 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (4,1

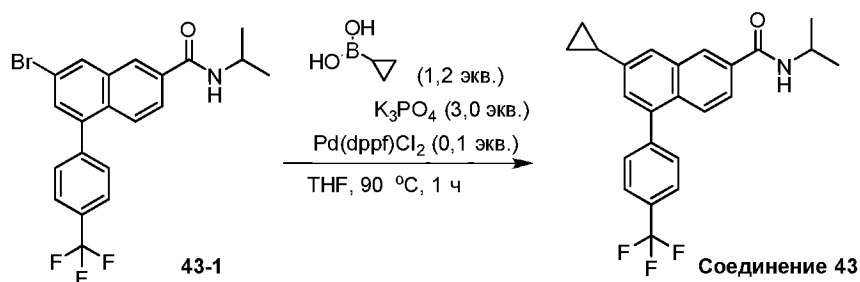
мг, 5,7 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и смесь доводили значение pH до 4 при помощи HCl (4 M). Смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (6 мг, 15,9 мкмоль, 13,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,037 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NO 371,4, m/z получено 372,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 4H), 7,79 (s, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 42: N-изопропил-7-(метилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 42)



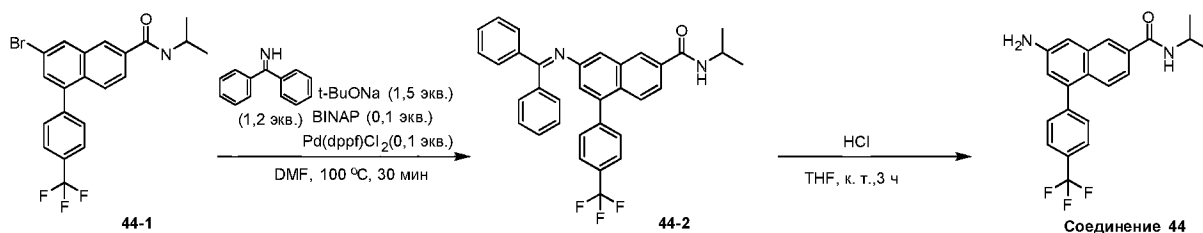
[00313] Смесь соединения **42-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), метантиолята натрия (12 мг, 0,17 ммоль, 10,9 мкл, 1,5 экв.), Pd₂(dba)₃ (10,5 мг, 11,4 мкмоль, 0,1 экв.), Xantphos (6,6 мг, 11,4 мкмоль, 0,1 экв.) и DIPEA (29,6 мг, 0,22 ммоль, 39,9 мкл, 2 экв.) в толуоле (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (4,3 мг, 10,7 мкмоль, 9,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,925 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NOS 403,46, m/z получено 403,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 3H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,69 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,5 Гц, 8H).

Пример 43: 7-циклопропил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 43)



[00314] Смесь соединения **43-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (11,8 мг, 0,13 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (8,3 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.), H₂O (2,0 мг, 0,11 ммоль, 2,0 мкл, 1 экв.) и K₃PO₄ (72,9 мг, 0,34 ммоль, 3 экв.) в THF (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC и SFC. Указанное соединение (5 мг, 12,4 мкмоль, 10,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,054 мин, масс. расчит. для C₂₄H₂₂F₃NO 397,43, m/z получено 398,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,73 - 0,80 (m, 2 H), 0,96 - 1,03 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6,53 Гц, 6 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 1,76 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 8,03 Гц, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 3 H), 7,73 (d, J = 8,03 Гц, 2 H), 8,24 (s, 1 H).

Пример 44: 7-амино-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 44)



Стадия 1: 7-(бензгидрилиденамино)-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

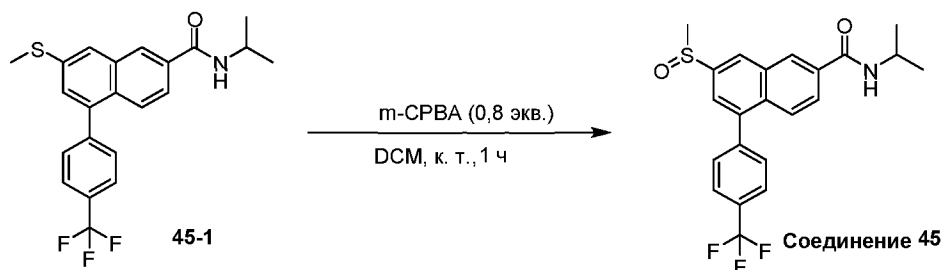
[00315] Смесь соединения **44-1** (140 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), дифенилметанимина (69,7 мг, 0,38 ммоль, 64,6 мкл, 1,2 экв.), трет-BuONa (46,2 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (23,4 мг, 0,03 моль, 0,1 экв.) и BINAP (19,9 мг, 0,03 моль, 0,1 экв.) в DMF (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин с микроволновым облучением. При помощи LC-MS наблюдали, что

было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл×5), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 4:1). Соединение **44-2** (140 мг, 0,14 ммоль, 44,7% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =1,008 мин, масс. расчит. для C₃₄H₂₇F₃N₂O 536,59, m/z получено 537,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 7-амино-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00316] К раствору соединения **44-2** (140 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (12 M, 0,14 мл, 6,44 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл) и значение pH смеси довели до 7 при помощи NaHCO₃. Смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1) и преп.-HPLC. Указанное соединение (65 мг, 0,17 ммоль, 66,2% выход) получали в виде красного твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,778 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O 372,38, m/z получено 373,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (d, J = 6,63 Гц, 6 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,16 - 7,18 (m, 1 H) 7,40 (br s, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 4 H) 7,92 (d, J = 8,13 Гц, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,36 (br d, J = 7,75 Гц, 1 H).

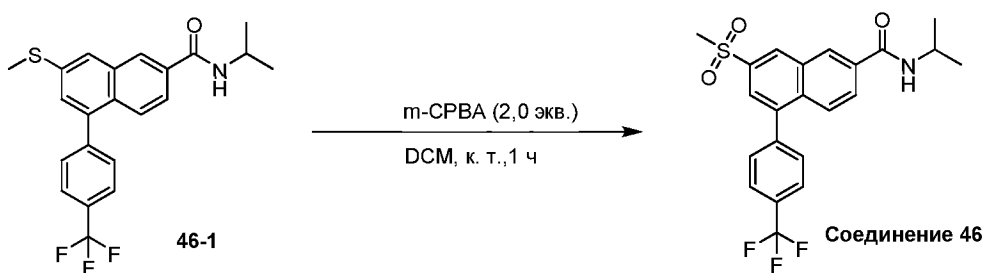
Пример 45: N-изопропил-7-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 45)



[00317] Смесь соединения **45-1** (15 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.) и m-CPBA (6,4 мг, 0,02 ммоль, 0,8 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (6 мл) и смесь экстрагировали EA (8 мл×3). Объединенную органическую

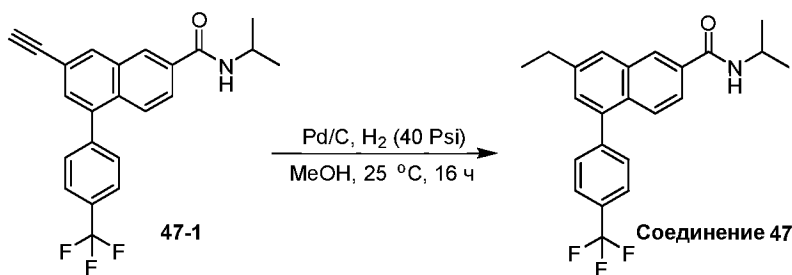
фазу промывали солевым раствором (8 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (2 мг, 4,7 мкмоль, 12,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,780 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂S 419,46, m/z получено 420,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (d, J = 6,53 Гц, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 4,18 (квин., J = 6,59 Гц, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,68 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 3 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,48 (d, J = 1,26 Гц, 1 H).

Пример 46: N-изопропил-7-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 46)



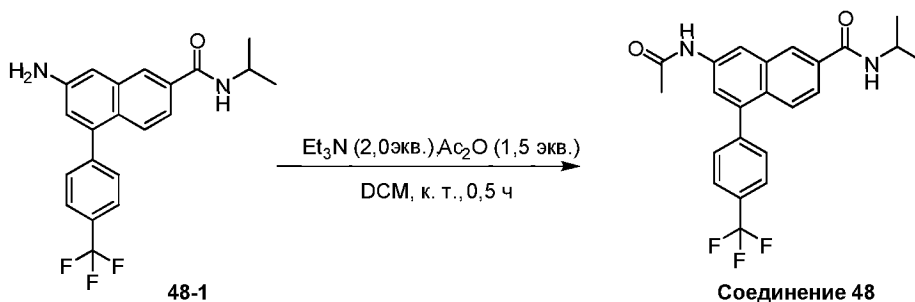
[00318] Смесь соединения **46-1** (15 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.) и m-CPBA (16,0 мг, 0,07 ммоль, 2 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (6 мл) и смесь экстрагировали EA (8 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (8 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (7 мг, 15,9 мкмоль, 42,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,828 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₃S 435,46, m/z получено 436,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,31 - 1,34 (m, 1 H) 1,32 - 1,32 (m, 1 H) 1,32 - 1,32 (m, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 4,24 - 4,33 (m, 1 H) 7,77 (d, J = 8,03 Гц, 2 H) 7,92 (d, J = 8,03 Гц, 2 H) 7,97 (d, J = 8,78 Гц, 1 H) 8,01 (d, J = 1,76 Гц, 1 H) 8,10 (dd, J = 8,78, 1,76 Гц, 1 H) 8,55 (br d, J = 7,28 Гц, 1 H) 8,67 (d, J = 1,51 Гц, 1 H) 8,75 (s, 1 H).

Пример 47: 7-этил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 47)



[00319] Смесь соединения **47-1** (80 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), Pd/C (35 мг, 10%, 1,00 экв.) и H₂ (0,42 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H₂. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (9 мг, 23,1 мкмоль, 11,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,072 мин, масс. расчит. для C₂₃H₂₂F₃NO 385,42, m/z получено 386,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,40 (s, 1H), 7,85 (br d, J = 9,3 Гц, 3H), 7,80 (s, 2H), 7,69 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 6,6, 13,1 Гц, 1H), 2,91 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,39 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,33 - 1,33 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 5H).

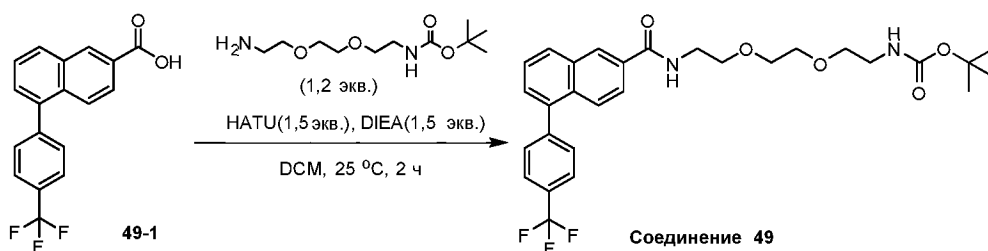
Пример 48: 7-ацетиламино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 48)



[00320] Смесь соединения **48-1** (20 мг, 53,7 мкмоль, 1 экв.), TEA (10,9 мг, 0,10 ммоль, 14,9 мкл, 2 экв.) и Ac₂O (8,22 мг, 80,5 мкмоль, 7,55 мкл, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (12 мг, 28,9 мкмоль, 53,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,803

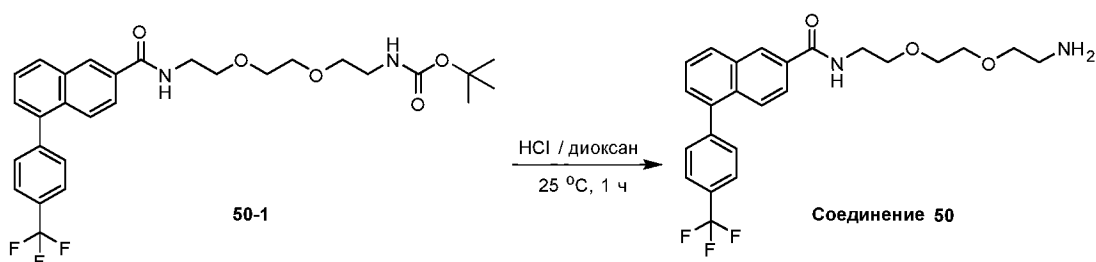
мин, масс. расчит. для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 414,42, m/z получено 415,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,77 (br d, $J = 19,6$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 4,27 (квин., $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 49: трет-бутил(2-(2-(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этокси)этокси)этил)карбамат (соединение 49)



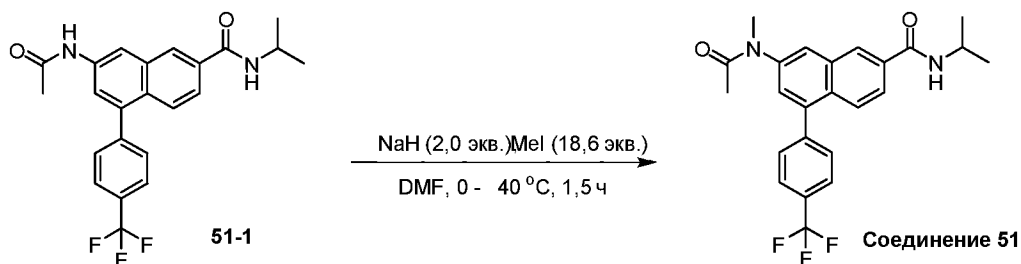
[00321] К раствору соединения **49-1** (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (47,1 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (90,2 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (30,7 мг, 0,24 ммоль, 41,3 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, что была определена требуемая масса. К раствору добавляли H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (35 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (16,8 мг, 30,6 мкмоль, 19,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,889 мин, масс. расчит. для $C_{29}H_{33}F_3N_2O_5$ 546,58, m/z получено 569,1 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,74 (br t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,76 (br s, 1H), 3,62 - 3,46 (m, 8H), 3,41 - 3,35 (m, 3H), 3,05 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,36 (s, 9H).

Пример 50: N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 50)



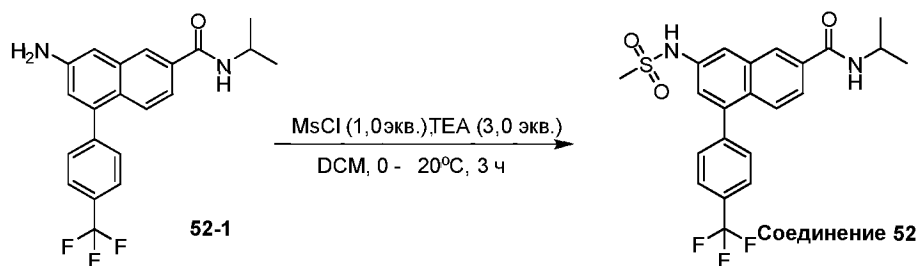
[00322] Соединение **50-1** (50 мг, 91,5 мкмоль, 1 экв.) добавляли к HCl/диоксану (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и что была определена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (7,72 мг, 17,3 мкмоль, 18,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,727 мин, масс. расчит. для C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ 446,46, m/z получено 447,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (br t, J = 5,4 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 8H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 2,94 (br d, J = 5,3 Гц, 2H).

Пример 51: N-изопропил-7-(N-ацетилацетиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамин (соединение 51)



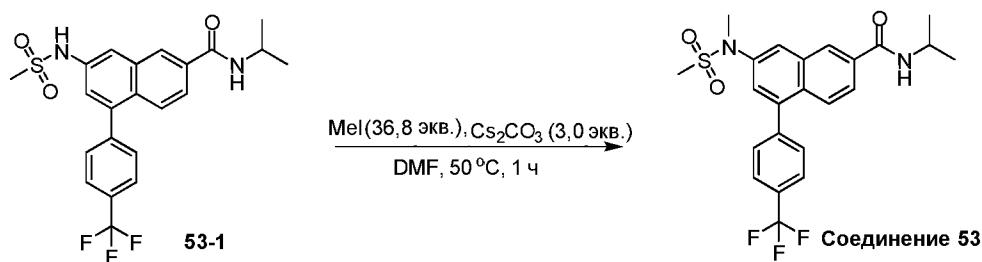
[00323] К раствору соединения **51-1** (66 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaH (12,7 мг, 0,31 ммоль, 60%, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем MeI (0,42 г, 2,96 ммоль, 0,18 мл, 18,6 экв.) добавляли в смесь и смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (12 мг, 27,4 мкмоль, 17,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,808 мин, масс. расчит. для C₂₄H₂₃F₃N₂O₂ 428,45, m/z получено 429,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 4H), 7,75 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 52: N-изопропил-7-(метилсульфонамино)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамин (соединение 52)



[00324] Метансульфонилхлорид (9,23 мг, 80,5 мкмоль, 6,2 мкл, 1 экв.) добавляли к смеси соединения **52-1** (30 мг, 80,5 мкмоль, 1 экв.) и TEA (24,46 мг, 0,24 ммоль, 33,6 мкл, 3 экв.) в DCM (1 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10 мг, 21,9 мкмоль, 27,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,808 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S 450,47, m/z получено 451,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,16 (квин., J = 6,5 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

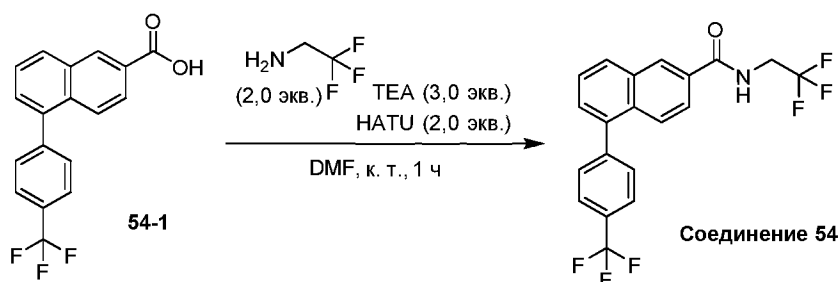
Пример 53: N-изопропил-7-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 53)



[00325] К раствору соединения **53-1** (38 мг, 84,3 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (82,4 мг, 0,25 ммоль, 3 экв.) и MeI (0,44 г, 3,10 ммоль, 0,19 мл, 36,8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10 мг, 21,5 мкмоль, 25,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,844 мин, масс. расчит. для C₂₃H₂₃F₃N₂O₃S 464,50, m/z получено 465,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400

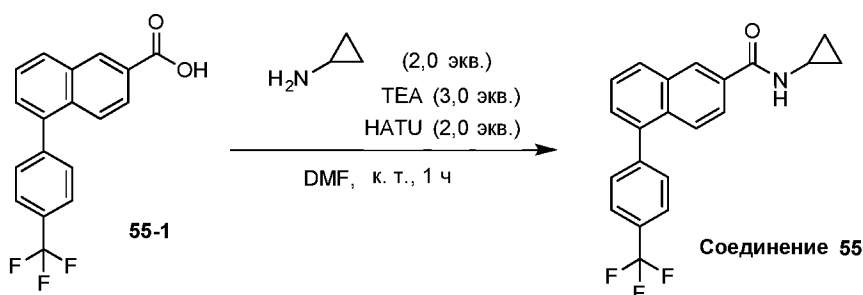
МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Гц, 4H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 1H).

Пример 54: N-(2,2,2-трифторэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 54)



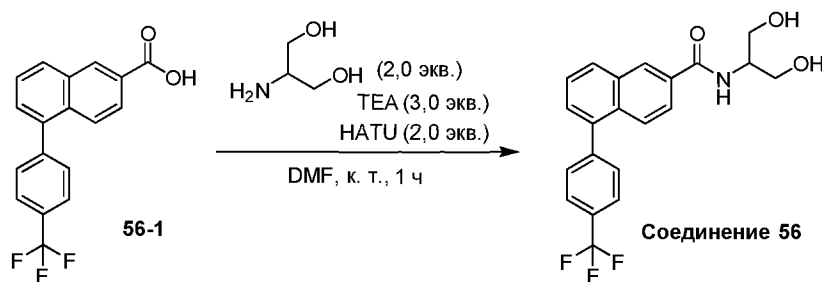
[00326] К смеси соединения **54-1** (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (120,2 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (47,9 мг, 0,47 ммоль, 66 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 2,2,2-трифторэтанамин (31,3 мг, 0,31 ммоль, 24,8 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (19 мг, 48 мкмоль, 30,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,895 мин, масс. расчет. для: C₂₀H₁₃F₆NO 397,31, m/z получено 397,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 3H), 7,63 (dd, *J* = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H).

Пример 55: N-циклопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 55)



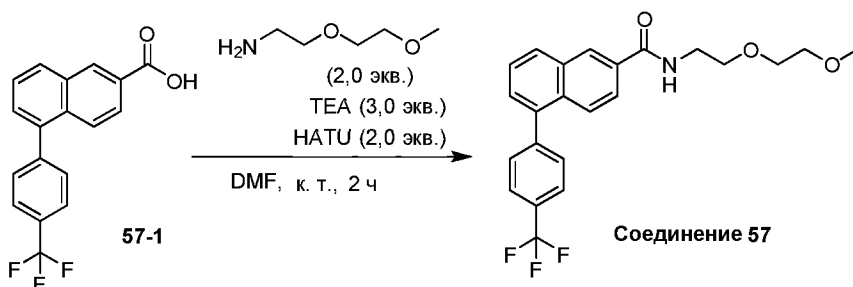
[00327] К смеси соединения **55-1** (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (120,2 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (47,9 мг, 0,47 ммоль, 66 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли циклопропанамин (18 мг, 0,31 ммоль, 21,9 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (23 мг, 64,9 мкмоль, 41,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,854 мин, масс. расчет. для: C₂₁H₁₆F₃NO 355,35, m/z получено 355,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (br d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (br d, J = 8,5 Гц, 3H), 7,83 - 7,66 (m, 4H), 7,58 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,92 (td, J = 3,5, 7,0 Гц, 1H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,63 (br d, J = 3,0 Гц, 2H).

Пример 56: N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 56)



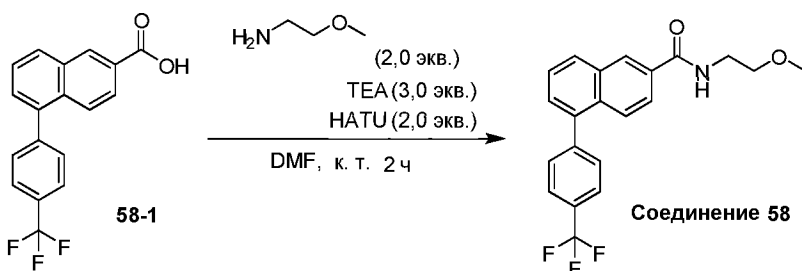
[00328] К смеси соединения **56-1** (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (120,2 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (47,9 мг, 0,47 ммоль, 66,0 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 2-аминопропан-1,3-диол (28,8 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (5,9 мг, 15,1 мкмоль, 9,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,756 мин, масс. расчет. для: C₂₁H₁₈F₃NO₃ 389,37, m/z получено 390,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 5,8 Гц, 4H).

Пример 57: N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 57)



[00329] К смеси соединения **57-1** (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (120,2 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (47,9 мг, 0,47 ммоль, 66,0 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 2-(2-метоксиэтокси)этанамин (37,6 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (9,56 мг, 22,9 мкмоль, 14,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,843 мин, масс. расчит. для: C₂₃H₂₂F₃NO₃ 417,42, m/z получено 440,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,83 - 7,68 (m, 4H), 7,60 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 3,24 (s, 3H).

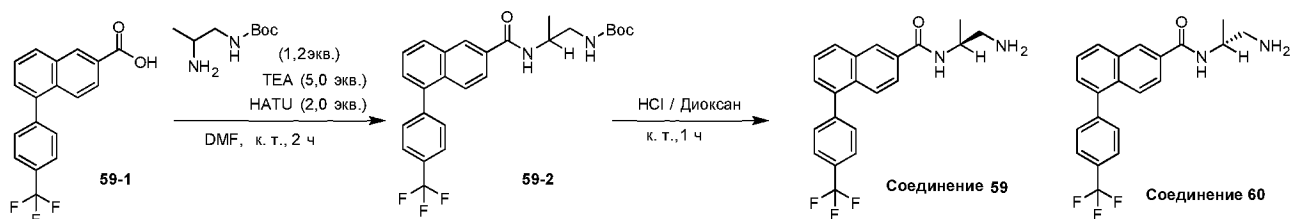
Пример 58: N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 58)



[00330] К смеси соединения **58-1** (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (120,2 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (47,9 мг, 0,47 ммоль, 66,0 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 2-метоксиэтанамин (23,7 мг, 0,31 ммоль, 27,4 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым

раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (21,1 мг, 56,5 мкмоль, 35,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,840 мин, масс. расчит. для: C₂₁H₁₈F₃NO₂ 373,37, m/z получено 373,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 4H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,42 (s, 3H).

Пример 59: (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 59) и (R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 60)



Стадия 1: трет-бутил(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)карбамат

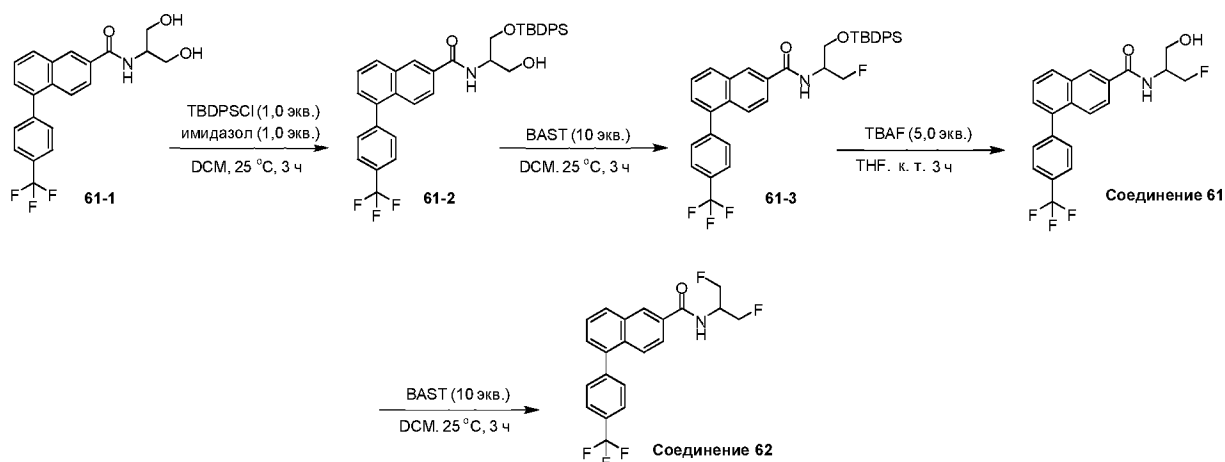
[00331] К смеси соединения 59-1 (0,1 г, 0,31 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (240,4 мг, 0,63 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (159,9 мг, 1,58 ммоль, 0,22 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(2-аминопропил)карбамат (66,1 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 1:1). Соединение 59-2 (0,08 г, 0,16 ммоль, 53,5% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид и (R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00332] К раствору соединения 59-2 (80 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 3,00 мл, 70,87 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением рацемических соединений

(61 мг). Рацемические соединения разделяли методом SFC. Соединение **59** (18,8 мг, 50,6 мкмоль, 29,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,727 мин, масс. расчит. для: C₂₁H₁₉F₃N₂O 372,38, m/z получено 373,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,73 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 3H). Соединение **60** (16,1 мг, 43,2 мкмоль, 25,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,735 мин, масс. расчит. для: C₂₁H₁₉F₃N₂O 372,38, m/z получено 373,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 4H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 60: N-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 61) и N-(1,3-дифторпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 62)



Стадия 1: N-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00333] К раствору соединения **61-1** (1,86 г, 4,78 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли имидазол (325,3 мг, 4,78 ммоль, 1 экв.) и TBDPSCl (1,31 г, 4,78 ммоль, 1,23 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 25 °C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **61-2** (1,6 г, 2,55 ммоль, 53,3% выход) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: N-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-фторпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00334] К раствору соединения **61-2** (0,8 г, 1,27 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл)

добавляли BAST (2,82 г, 12,74 ммоль, 2,79 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **61-3** (0,81 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

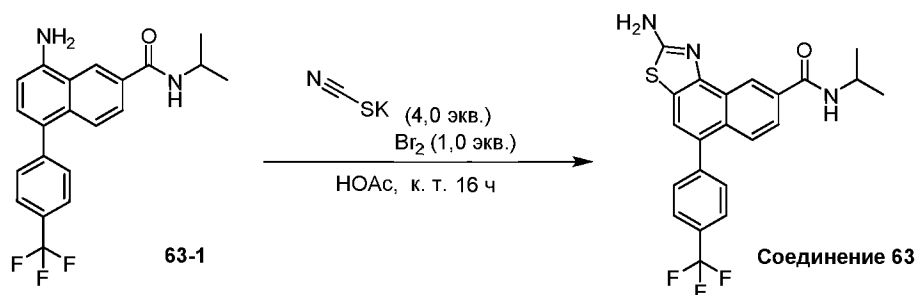
Стадия 3: N-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00335] К раствору соединения **61-3** (0,6 г, 0,95 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли TBAF (1 M, 4,76 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=50/1 - 1:1). Соединение **61** (0,212 г, 0,54 ммоль, 56,8% выход) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT = 0,768 мин, масс. расчит. для: C₂₁H₁₇F₄NO₂ 391,36, m/z получено 372,0 [M-FH]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 3,77 (t, J = 4,8 Гц, 2H).

Стадия 4: N-(1,3-дифторпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

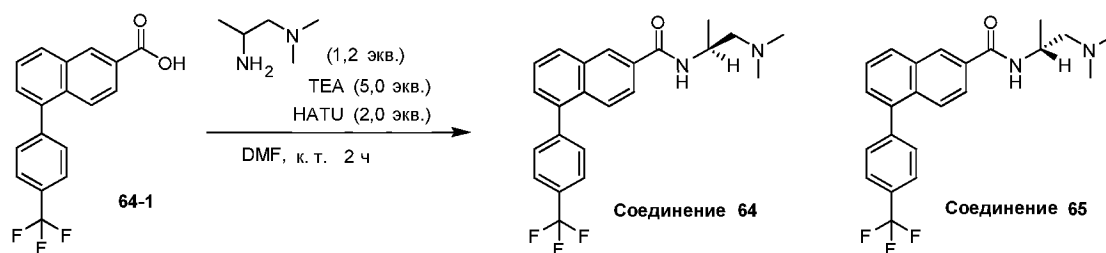
[00336] К раствору соединения **61** (0,1 г, 0,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли BAST (565,3 мг, 2,56 ммоль, 0,55 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. При помощи LCMS и HPLC наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Соединение **62** (4,38 мг, 10,5 мкмоль, 4,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,885 мин, масс. расчит. для: C₂₁H₁₆F₅NO 393,35, m/z получено 373,9 [M-FH]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5, 9,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,74 - 7,64 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,75 - 4,46 (m, 5H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,22 (s, 1H).

Пример 61: 2-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид (соединение 63)



[00337] К раствору соединения **63-1** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и тиоцианатокалия (52,2 мг, 0,54 ммоль, 52,2 мкл, 4 экв.) в HOAc (2 мл) добавляли Br₂ (21,5 мг, 0,13 ммоль, 6,9 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 19°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H₂O (15 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (1,67 мг, 3,6 мкмоль, 2,6% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,821 мин, масс. расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₃OS 429,46, m/z получено 430,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 3H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,30 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 7H).

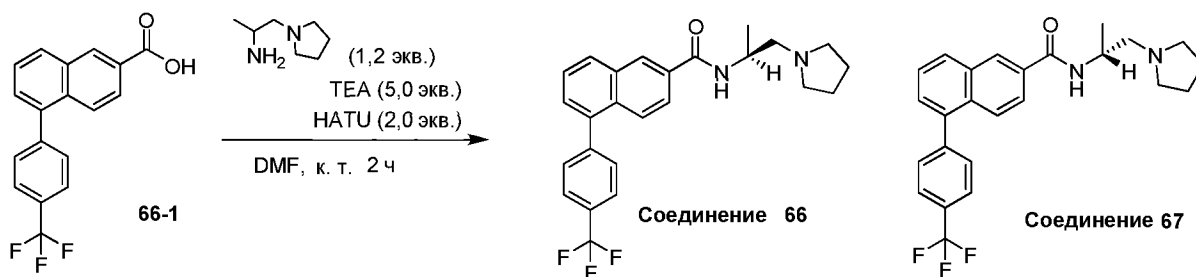
Пример 62: (S)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 64) и (R)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 65)



[00338] К смеси соединения **64-1** (0,2 г, 0,63 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (480,8 мг, 1,26 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (319,9 мг, 3,16 ммоль, 0,44 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли N1,N1-диметилпропан-1,2-диамин (77,5 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением

рацемических соединений (51 мг). Рацемические соединения разделяли методом SFC. Соединение **64** (10,8 мг, 27,1 мкмоль, 4,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,747 мин, масс. расчет. для: C₂₃H₂₃F₃N₂O 400,44, m/z получено 401,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,96 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 4,30 (td, J = 6,2, 8,3 Гц, 1H), 2,57 (dd, J = 9,0, 12,5 Гц, 1H), 2,25 (dd, J = 5,4, 12,7 Гц, 1H), 2,23 - 2,19 (m, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Гц, 3H). Соединение **65** (13,8 мг, 34,6 мкмоль, 5,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,736 мин, масс. расчет. для: C₂₃H₂₃F₃N₂O 400,44, m/z получено 401,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 4H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (br t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,30 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

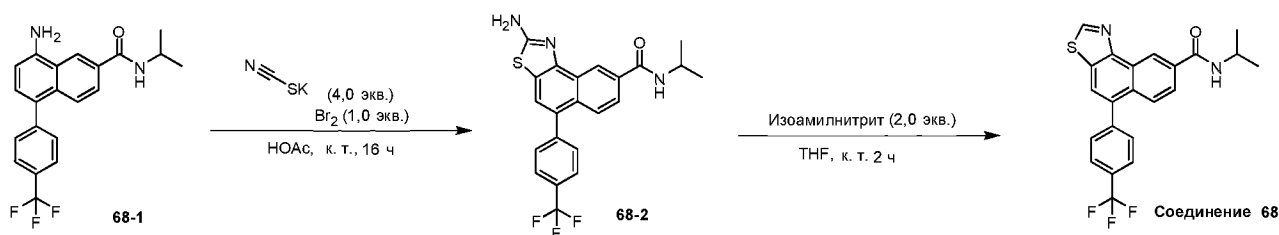
Пример 63: (S)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 66) и (R)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 67)



[00339] К смеси соединения **66-1** (0,12 г, 0,37 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (288,5 мг, 0,75 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (191,9 мг, 1,90 ммоль, 0,26 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 1-пирролидин-1-илпропан-2-амин (58,3 мг, 0,45 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением рацемических соединений (42 мг). Рацемические соединения разделяли методом SFC. Соединение **66** (4,8 мг, 11,2 мкмоль, 2,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,768 мин, масс. расчет. для: C₂₅H₂₅F₃N₂O 426,47, m/z получено 427,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 8,7, 12,4 Гц, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,51 (br dd, J = 1,9, 6,9 Гц, 2H), 2,45 - 2,40 (m,

1H), 1,71 (br s, 4H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). Соединение **67** (6,2 мг, 14,1 мкмоль, 3,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,757 мин, масс. расчет. для: $C_{25}H_{25}F_3N_2O$ 426,47, m/z получено 427,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 4H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 2,73 (dd, $J = 8,8, 12,3$ Гц, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 5,3, 12,3$ Гц, 1H), 1,71 (br s, 4H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 64: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид (соединение 68)



Стадия 1: 2-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид

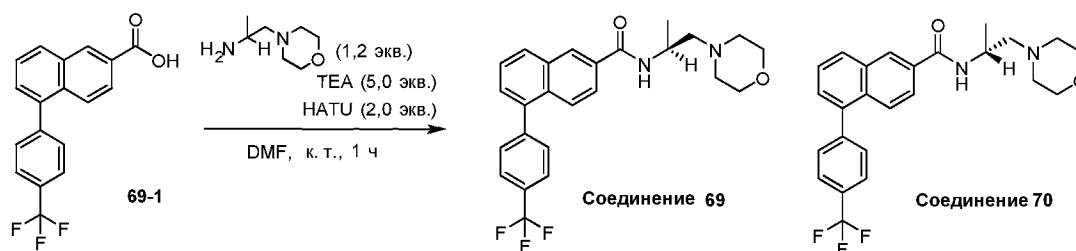
[00340] К раствору соединения **68-1** (0,2 г, 0,53 ммоль, 1 экв.) и тиоцианатокалия (208,7 мг, 2,15 ммоль, 0,20 мл, 4 экв.) в HOAc (2 мл) добавляли Br_2 (85,8 мг, 0,53 ммоль, 27,6 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при $19^\circ C$ в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H_2O (5 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **68-2** (200 мг, 0,46 ммоль, 86,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид

[00341] К раствору соединения **68-2** (0,15 г, 0,34 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли изопентилнитрит (81,8 мг, 0,69 ммоль, 94,0 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при $19^\circ C$ в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H_2O (30 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (35 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (36,27 мг, 87,5 мкмоль, 25,0% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,879 мин, масс. расчет. для $C_{22}H_{17}F_3N_2OS$ 414,44, m/z получено 415,0

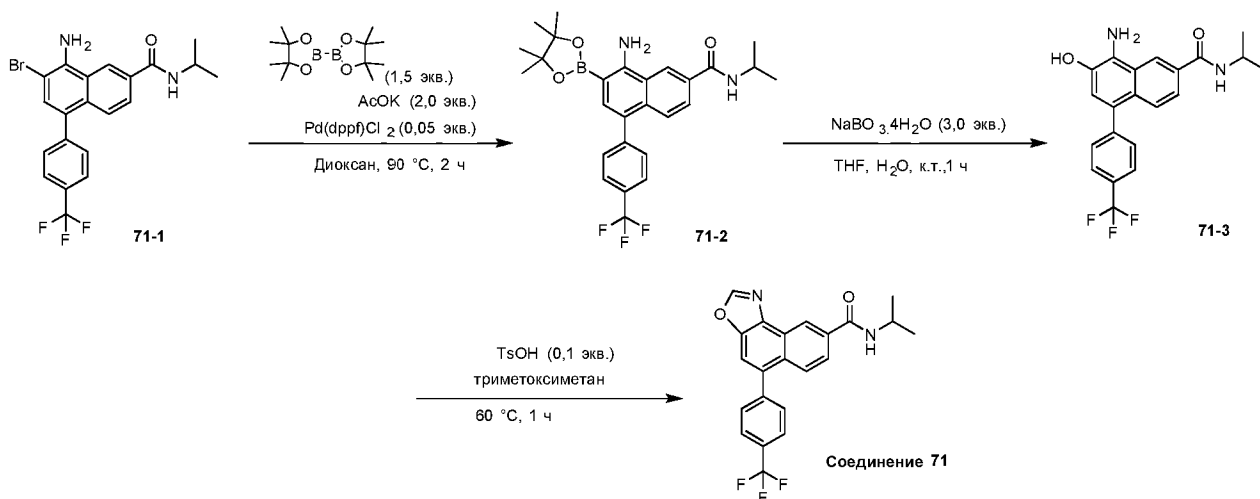
$[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,65 (s, 1H), 9,37 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,21 (qд, $J = 6,7, 13,9$ Гц, 1H), 1,24 (d, $J = 6,5$ Гц, 7H).

Пример 65: (S)-N-(1-морфолинопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 69) и (R)-N-(1-морфолинопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 70)



[00342] К смеси соединения **69-1** (0,2 г, 0,63 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли HATU (480,8 мг, 1,26 ммоль, 2 экв.) и Et_3N (319,9 мг, 3,16 ммоль, 0,44 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем к смеси добавляли 1-морфолинопропан-2-амин (109,4 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. При помощи LCMS и HPLC наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H_2O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением рацемических соединений (50 мг). Рацемические соединения разделяли методом SFC. Соединение **69** (12,5 мг, 26,9 мкмоль, 4,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,751 мин, масс. расчет. для: $C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$ 442,47, m/z получено 443,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,97 (br d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 4H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 3,61 (br s, 4H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,81 (br d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,67 - 2,45 (m, 4H), 1,09 - 0,99 (m, 3H). Соединение **70** (10,2 мг, 23,0 мкмоль, 3,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,760 мин, масс. расчет. для: $C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$ 442,47, m/z получено 443,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,09 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 4H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 4H), 3,61 (dd, $J = 8,0, 7,1, 13,6$ Гц, 1H), 3,42 (br dd, $J = 8,0, 6,5, 13,6$ Гц, 1H), 2,93 (br d, $J = 8,0, 6,9$ Гц, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 4H), 1,19 - 1,11 (m, 3H).

Пример 66: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]оксазол-8-карбоксамид (соединение 71)



Стадия 1: 8-амино-N-изопропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00343] К раствору соединения **71-1** (200 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (168,8 мг, 0,66 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли AcOK (86,9 мг, 0,88 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (16,2 мг, 22,1 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H₂O (15 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 1:1). Соединение **71-2** (100 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла.

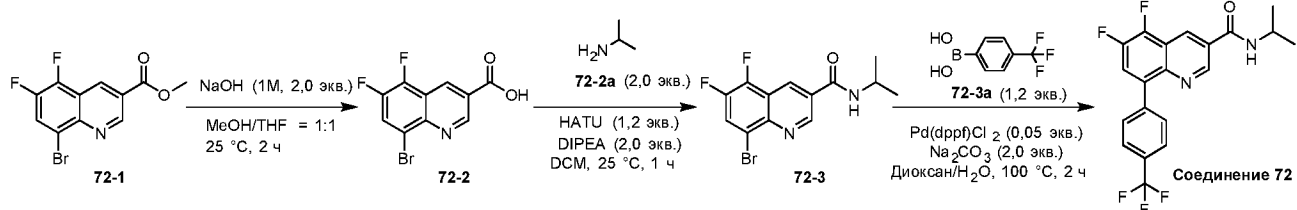
Стадия 2: 8-амино-7-гидрокси-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00344] К раствору соединения **71-2** (100 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 3-оксидодиоксаборирантетрагидрат натрия (92,6 мг, 0,60 ммоль, 0,11 мл, 3 экв.) и H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H₂O (15 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **71-3** (90 мг, неочищенное) получали в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]оксазол-8-карбоксамид

[00345] К раствору соединения **71-3** (90 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в триметоксиметане (491,8 мг, 4,63 ммоль, 0,50 мл, 20 экв.) добавляли TsOH (3,9 мг, 23,1 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано, и была определена требуемая масса. H₂O (3 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением продукта (5 мг). При помощи HPLC наблюдали, что обнаружено ~54% требуемого продукта. Продукт очищали методом SFC. Указанное соединение (1 мг, 2,4 мкмоль, 1,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,856 мин, масс. расчит. для C₂₂H₁₇F₃N₂O₂ 398,38, m/z получено 399,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,84 (s, 3H), 7,78 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,20 (квин., J = 6,6 Гц, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Гц, 8H).

Пример 67: 5,6-Дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 72)



Стадия 1: 8-Бром-5,6-дифторхинолин-3-карбоновая кислота

[00346] Раствор соединения **72-1** (140 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и THF (2 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (1 М, 0,93 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Значение pH реакционной смеси доводили при помощи HCl (1 М) до 2, а затем полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **72-2** (120 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 8-бром-5,6-дифтор-N-изопропилхинолин-3-карбоксамид

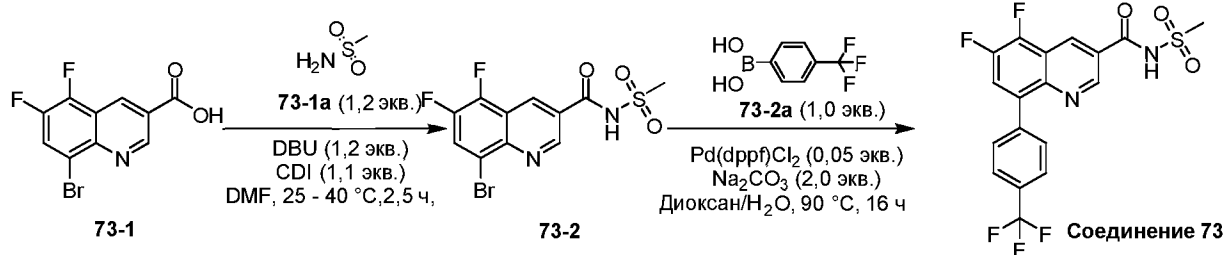
[00347] К раствору соединения **72-2** (30 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (27 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.) и соединения **72-2a** (12,3 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (47,5 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл× 3).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения **72-3** (30 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 5,6-Дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00348] К раствору соединения **72-3** (30 мг, 91 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **72-3а** (21 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (19 мг, 0,18 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,3 мг, 4,6 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и один основной пик с требуемой MS был определен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (12,80 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,890 мин, масса расчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ 394,11, m/z получено 394,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,72 (dd, $J = 8,5, 10,8$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 68: 5,6-Дифтор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 73)

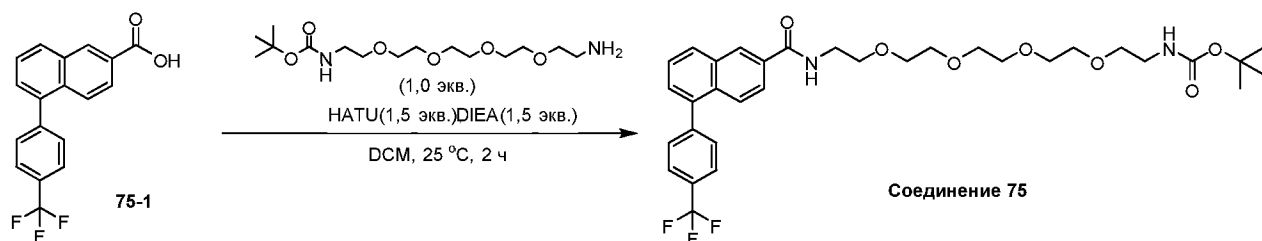


Стадия 1: 8-Бром-5,6-дифтор-N-(метилсульфонил)хинолин-3-карбоксамид

[00349] К раствору соединения **73-1** (20 мг, 69 мкмоль, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли CDI (12 мг, 76 мкмоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до 25°C , а затем добавляли DBU (13 мг, 83 мкмоль, 1,2 экв.) и соединение **73-1а** (8 мг, 83 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. При помощи LC-MS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой

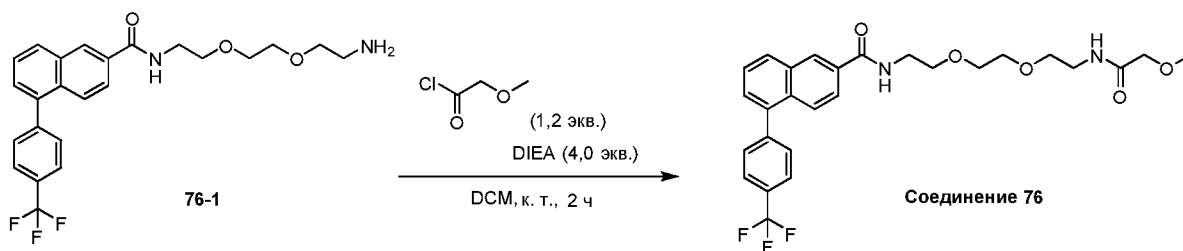
сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (30 мг, 50,7 мкмоль, 32,1% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,828 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ 590,63, m/z получено 613,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,33 - 1,46 (m, 9 H), 3,17 (t, $J = 5,57$ Гц, 2 H), 3,45 (t, $J = 5,50$ Гц, 2 H), 3,54 - 3,59 (m, 2 H), 3,62 (br s, 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 1 H), 3,63 - 3,68 (m, 1 H), 3,63 - 3,68 (m, 1 H), 3,70 - 3,71 (m, 2 H), 3,71 - 3,75 (m, 2 H), 4,78 - 4,95 (m, 9 H), 7,58 (dd, $J = 7,07, 0,94$ Гц, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 3 H), 7,82 - 7,93 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 3 H), 8,08 (d, $J = 8,26$ Гц, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

Пример 70: трет-бутил(1-оксо-1-(5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-ил)-5,8,11,14-тетраокса-2-азагексадекан-16-ил)карбамат (соединение 75)



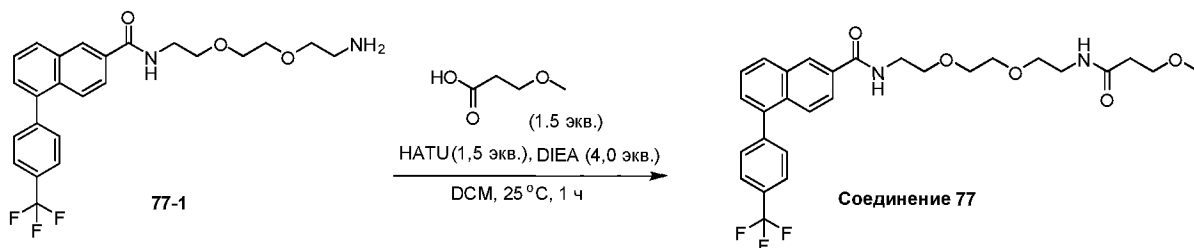
[00352] Смесь соединения **75-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIEA (30,6 мг, 0,23 ммоль, 41,3 мкл, 1,5 экв.) и HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (53,1 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (25 мг, 39,3 мкмоль, 24,9% выход) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT = 0,886 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$ 634,68, m/z получено 657,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,43 (s, 9 H), 3,18 (t, $J = 5,52$ Гц, 2 H), 3,44 (t, $J = 5,52$ Гц, 2 H), 3,49 - 3,54 (m, 2 H), 3,54 - 3,59 (m, 2 H), 3,59 - 3,63 (m, 2 H), 3,64 - 3,68 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 3,71 - 3,76 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 7,03$ Гц, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 7,81 - 7,94 (m, 4 H), 8,09 (d, $J = 8,28$ Гц, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

Пример 71: N-(4-оксо-2,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 76)



[00353] Смесь соединения **76-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 2-метоксиацетилхлорида (14,5 мг, 0,13 ммоль, 12,2 мкл, 1,2 экв.) и DIEA (57,9 мг, 0,44 ммоль, 78,0 мкл, 4 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C еще 2 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (12 мг, 22,6 мкмоль, 20,2% выход) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT = 0,828 мин, масс. расчит. для C₂₇H₂₉F₃N₂O₅ 518,52, m/z получено 519,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 0,9, 7,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 6H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,33 (td, J = 1,6, 3,3 Гц, 5H).

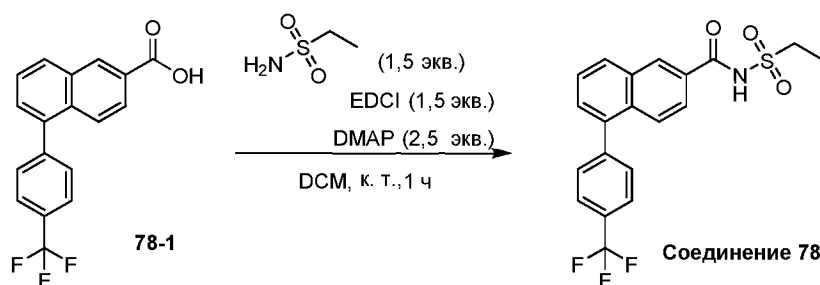
Пример 72: N-(5-оксо-2,9,12-триокса-6-азатетрадекан-14-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 77)



[00354] Смесь 3-метоксипропановой кислоты (17,4 мг, 0,16 ммоль, 15,7 мкл, 1,5 экв.), HATU (63,8 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (57,9 мг, 0,44 ммоль, 78,0 мкл, 4 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем соединение **77-1** (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10 мг, 18,5 мкмоль, 16,6% выход) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT = 0,899 мин, масс. расчит. для C₂₈H₃₁F₃N₂O₅ 532,56, m/z получено 533,2

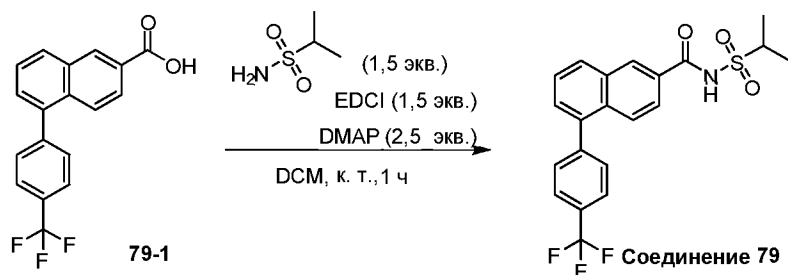
$[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 4H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,1, 7,1$ Гц, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 8H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,57 (td, $J = 5,9, 7,5$ Гц, 3H), 3,36 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,41 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H).

Пример 73: N-(этилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 78)



[00355] К раствору соединения **78-1** (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) и этилсульфонамида (51,7 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли EDCI (90,9 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (96,5 мг, 0,79 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 19°C в течение 1 ч. При помощи LCMS и HPLC наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. H_2O (8 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением неочищенного продукта (18 мг). Остаток очищали методом SFC. Указанное соединение (7,2 мг, 17,7 мкмоль, 5,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

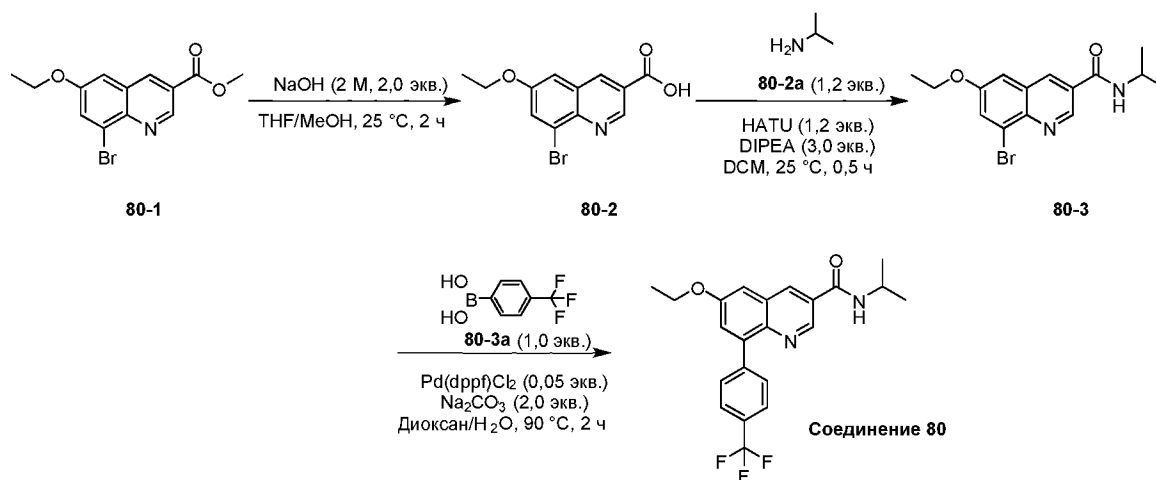
Пример 74: N-(изопропилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 79)



[00356] К раствору соединения **79-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и пропан-2-сульфонамида (29,2 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли EDCI (45,4 мг, 0,23

ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (48,2 мг, 0,39 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 19°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. H₂O (10 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (12,3 мг, 29,2 мкмоль, 18,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,28 - 12,20 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Гц, 3H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

Пример 75: 6-этокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 80)



Стадия 1: 8-Бром-6-этоксихинолин-3-карбоновая кислота

[00357] К раствору соединения **80-1** (150 мг, 0,484 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,5 мл) и MeOH (1,5 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (2 М, 0,48 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), и затем значение pH остатка доводили при помощи HCl (1 М) до 6. Полученную смесь экстрагировали EA (40 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **80-2** (130 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,829 мин, масс. расчит. C₁₂H₁₀BrNO₃ 294,98, m/z получено 296,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 8-Бром-6-этокси-N-изопропилхинолин-3-карбоксамид

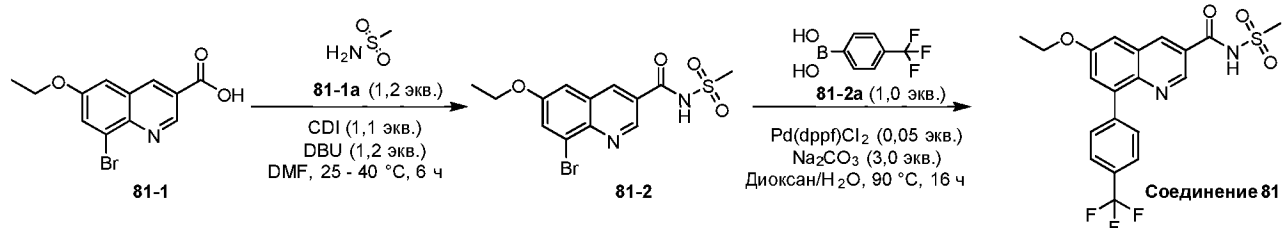
[00358] К раствору соединения **80-2** (40,0 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), соединения **80-2a** (9,6 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (52,3 мг, 0,40 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл)

добавляли НАТУ (61,6 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и был определен один главный пик с требуемой MS. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 1:1) с получением соединения **80-3** (40 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Этокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00359] К раствору соединения **80-3** (40 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), соединения **80-3a** (23 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (25 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,3 мг, 5,9 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (20,00 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,008 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ 402,16, m/z получено 403,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,05 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,21 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,53 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 76: 6-этокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 81)



Стадия 1: 8-Бром-6-этокси-N-(метилсульфонил)хинолин-3-карбоксамид

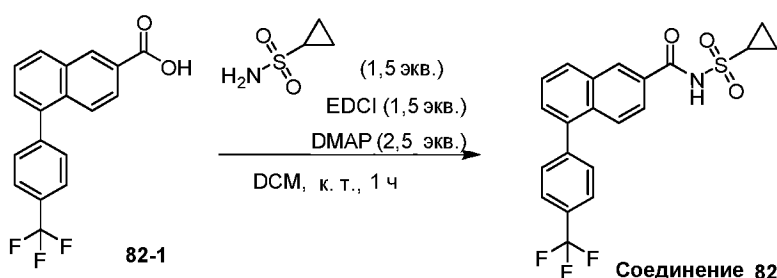
[00360] К раствору соединения **81-1** (40 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл)

добавляли CDI (24 мг, 0,15 моль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до 25°C, а затем добавляли DBU (25 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) и соединение **81-1a** (15 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 М) до 4. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (DCM:MeOH = 1:0 - 10:1) с получением соединения **81-2** (40 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 6-этокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

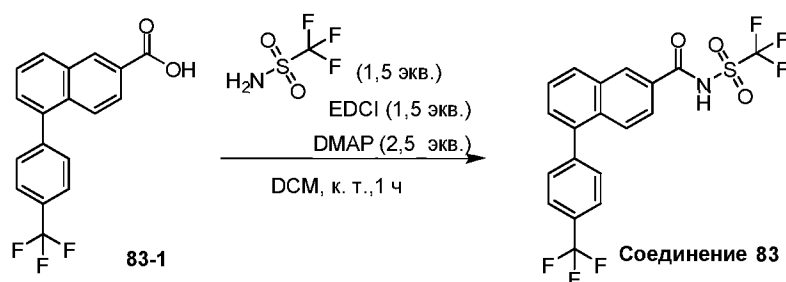
[00361] К раствору соединения **81-2** (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), соединения **81-2a** (20 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (34 мг, 0,32 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,9 мг, 5,4 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества, и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл), а затем значение pH остатка довели при помощи HCl (1 М) до 5. Полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (10,10 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,959 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S 438,09, m/z получено 439,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (br s, 1H), 9,08 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Пример 77: N-(циклопропилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 82)



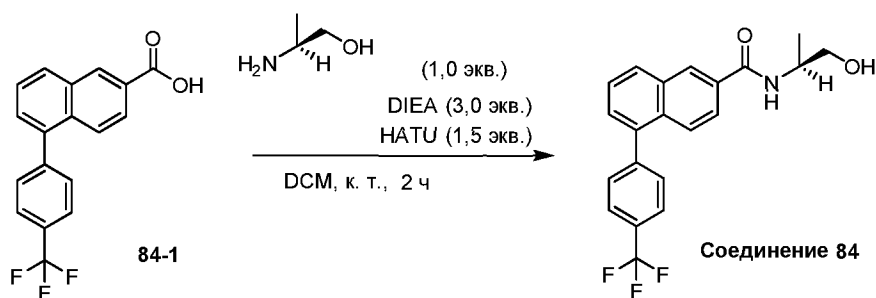
[00362] К раствору соединения **82-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и циклопропансульфонамида (28,7 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли EDCI (45,4 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (48,2 мг, 0,39 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 19°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. H₂O (10 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. При помощи HPLC наблюдали, что было определено ~100% требуемой массы. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (14,6 мг, 34,9 мкмоль, 22,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,874 мин, масс. расчет. для C₂₁H₁₆F₃NO₃S 419,42, m/z получено 419,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 1,16 - 1,01 (m, 4H).

Пример 78: 5-(4-(трифторметил)фенил)-N-((трифторметил)сульфонил)-2-нафтамид (соединение 83)



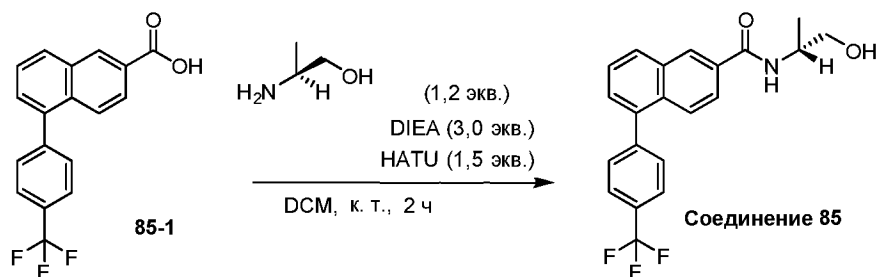
[00363] К раствору соединения **83-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и трифторметансульфонамида (35,3 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли EDCI (45,4 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (48,2 мг, 0,39 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 19°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. H₂O (9 мл) добавляли в раствор. Смесь экстрагировали этилацетатом (12 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (6,0 мг, 13,4 мкмоль, 8,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 - 8,78 (m, 1H), 8,61 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 8,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,26 - 6,94 (m, 1H).

Пример 79: (S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 84)



[00364] Смесь соединения **84-1** (60 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), HATU (108,2 мг, 0,28 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (73,5 мг, 0,56 ммоль, 99,1 мкл, 3 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем (2S)-2-аминопропан-1-ол (14,2 мг, 0,18 ммоль, 14,7 мкл, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (50 мг, 0,13 ммоль, 69,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,931 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₈F₃NO₂ 373,37, m/z получено 374,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,52 (br dd, J = 5,9, 10,7 Гц, 1H), 2,45 (br s, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

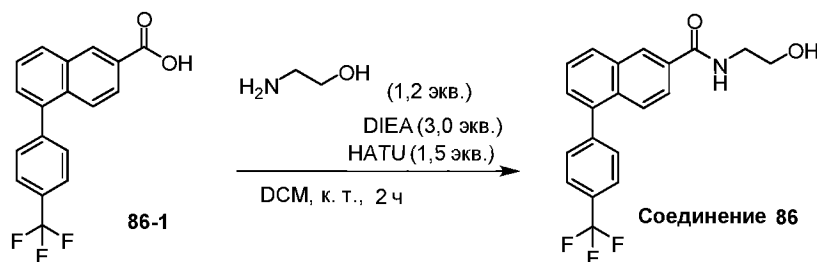
Пример 80: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 85)



[00365] Смесь соединения **85-1** (70 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), HATU (126,2 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (85,8 мг, 0,66 ммоль, 0,11 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-аминопропан-1-ол (19,9 мг, 0,26 ммоль, 21,1 мкл, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-

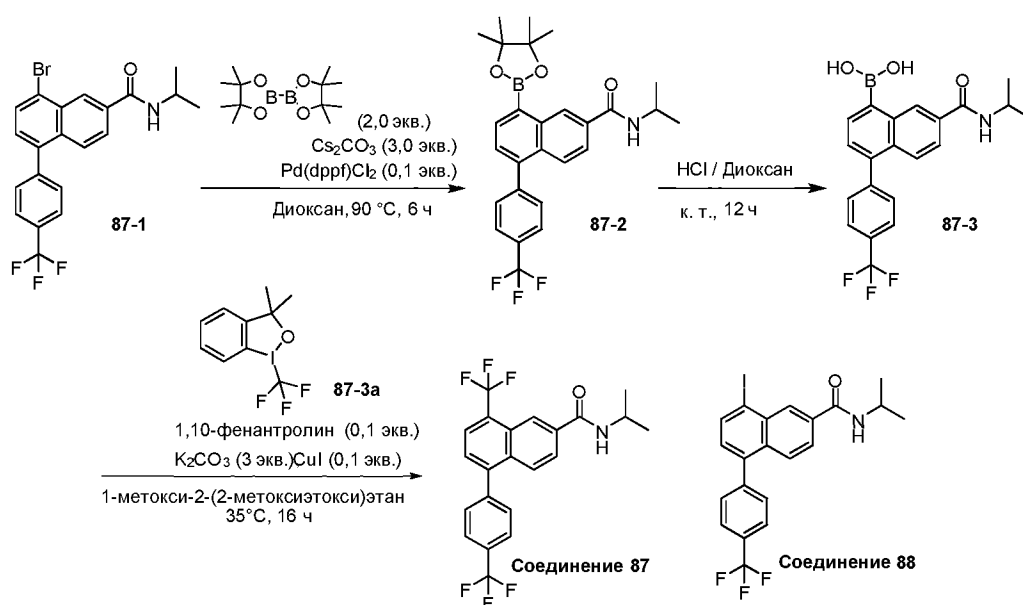
MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (52 мг, 0,13 ммоль, 62,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,924 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₈F₃NO₂ 373,37, m/z получено 374,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 5,8, 10,5 Гц, 1H), 3,41 (br s, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 81: N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 86)



[00366] Смесь соединения **86-1** (70 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), HATU (126,2 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (85,8 мг, 0,66 ммоль, 0,11 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-аминоэтанол (16,2 мг, 0,26 ммоль, 16,0 мкл, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (36 мг, 0,10 ммоль, 45,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,898 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₆F₃NO₂ 359,34, m/z получено 360,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (br t, J = 5,5 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,78 (br s, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H).

Пример 82: N-изопропил-8-(трифторметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 87) и 8-йод-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 88)



Стадия 1: N-изопропил-8-(трифторметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00367] К смеси соединения **87-1** (0,4 г, 0,91 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (465,6 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (896,2 мг, 2,75 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (67,0 мг, 91,6 мкмоль, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 3:1) с получением соединения **87-2** (250 мг, 0,20 ммоль, 22,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: (7-(изопропилкарбамоил)-4-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)бороновая кислота

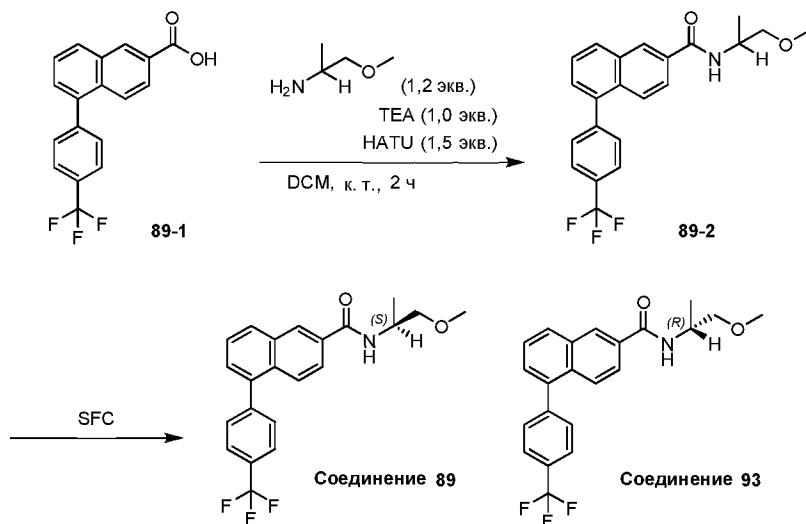
[00368] К раствору соединения **87-2** (0,2 г, 0,41 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (1 М, 2,07 мл, 5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 0:1) с получением соединения **87-3** (50 мг, 53,5 мкмоль, 12,9% выход) в виде желтого масла.

Стадия 3: N-изопропил-8-(трифторметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-

нафтамид и 8-йод-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

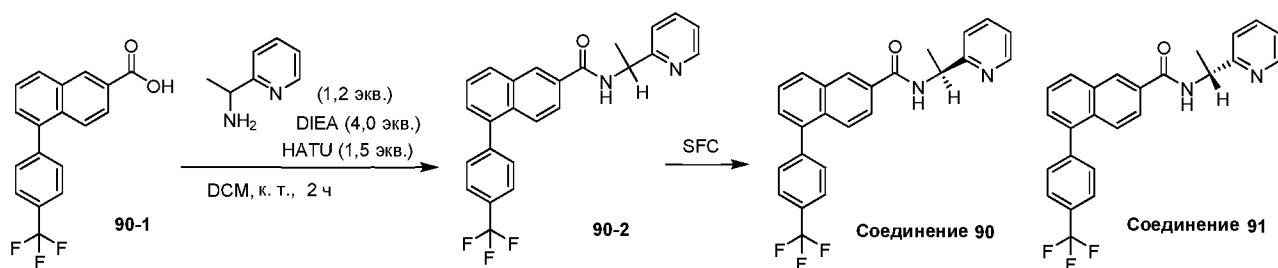
[00369] К смеси соединения **87-3** (20 мг, 49,8 мкмоль, 1 экв.) и соединения **87-3a** (24,6 мг, 74,7 мкмоль, 1,5 экв.) в 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этаноле (1 мл) добавляли 1,10-фенантролин (0,89 мг, 4,9 мкмоль, 0,1 экв.), CuI (0,94 мг, 5 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (20,6 мг, 0,15 ммоль, 3 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Соединение **87** (4 мг, 9,4 мкмоль, 18,8% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,929 мин, масс. расчит. для C₂₂H₁₇F₆NO, 425,37, m/z получено 425,9[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 1,3, 8,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,17 (qd, J = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Соединение **88** (3,5 мг, 7,0 мкмоль, 14,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,949 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₇F₃INO, 483,27, m/z получено 483,8[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,63 - 8,56 (m, 2H), 8,31 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 8,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,17 (qd, J = 6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 83: (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 89) и (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 93)



[00370] Смесь соединения **89-1** (200 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.), TEA (63,9 мг, 0,63 ммоль, 88 мкл, 1 экв.) и HATU (360,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-метоксипропан-2-амин (67,6 мг, 0,75 ммоль, 80 мкл, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1) с получением соединения **89-2** (90 мг) в виде белого твердого вещества, которое дополнительно отделяли методом SFC с получением указанных соединений. Соединение **89** (28 мг, 70,8 мкмоль, 11,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,991 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,39, m/z получено 388,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Гц, 1H), 4,27 (spt, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H). Соединение **93** (18 мг, 46,4 мкмоль, 72,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,875 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,39, m/z получено 388,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 4H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 4,29 (секстет, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 84: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 90) и (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 91)



Стадия 1: N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

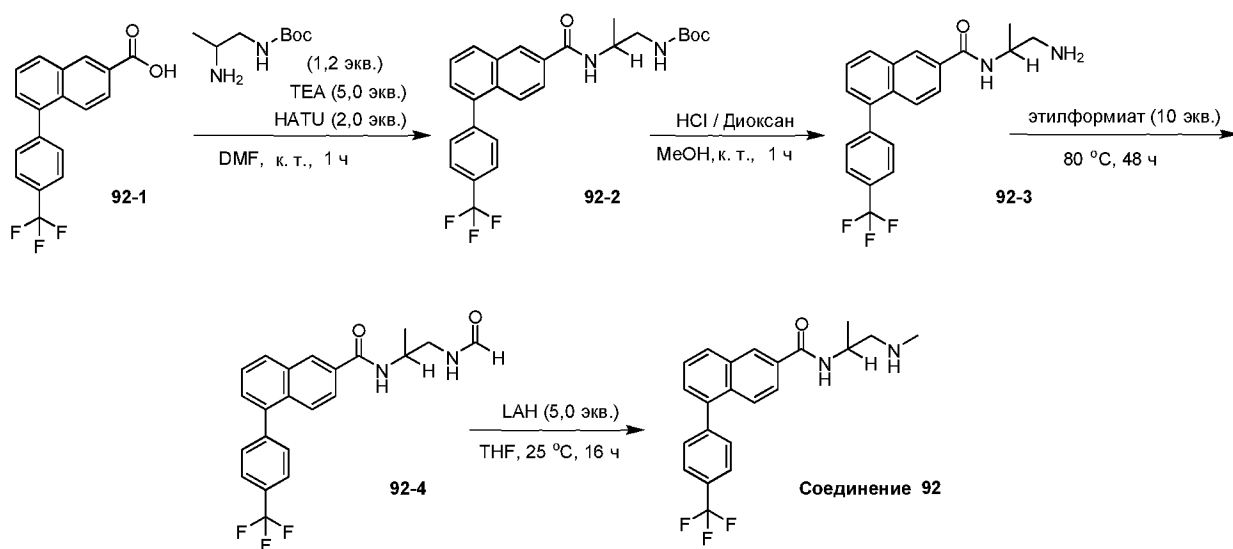
[00371] Смесь соединения **90-1** (200 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.), HATU (360,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (326,9 мг, 2,53 ммоль, 0,44 мл, 4 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-(2-пиридил)этанамин (92,7 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS

наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали ЕА (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение **90-2** (200 мг, 0,46 ммоль, 72,9% выход) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид и (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00372] Соединение **90-2** (90 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Соединение **90** (20 мг, 47,5 мкмоль, 22,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,881 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{19}F_3N_2O$ 420,43, m/z получено 421,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 5H), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 4,8, 6,6$ Гц, 1H), 5,32 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). Соединение **91** (30 мг, 71,3 мкмоль, 33,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,896 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{19}F_3N_2O$ 420,43, m/z получено 421,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 - 8,54 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 4H), 7,95 - 7,79 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 5,5, 6,8$ Гц, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Пример 85: N-(1-(метиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 92)



Стадия 1: трет-бутил(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)карбамат

[00373] К раствору соединения **92-1** (0,5 г, 1,58 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл)

добавляли НАТУ (1,20 г, 3,16 ммоль, 2 экв.) и ТЕА (799,8 мг, 7,90 ммоль, 1,10 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Трет-бутил-N-(2-аминопропил)карбамат (330,5 мг, 1,90 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (15 мл) и смесь экстрагировали ЕА (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **92-2** (0,650 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00374] К раствору соединения **92-2** (0,65 г, 1,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2,60 мл, 7,56 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (25 мл), доводили значение pH до 8 при помощи NaOH (4 M). Смесь экстрагировали ЕА (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=10/1 - 0:1). Соединение **92-3** (0,45 г, 1,21 ммоль, 87,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: N-(1-формаидопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

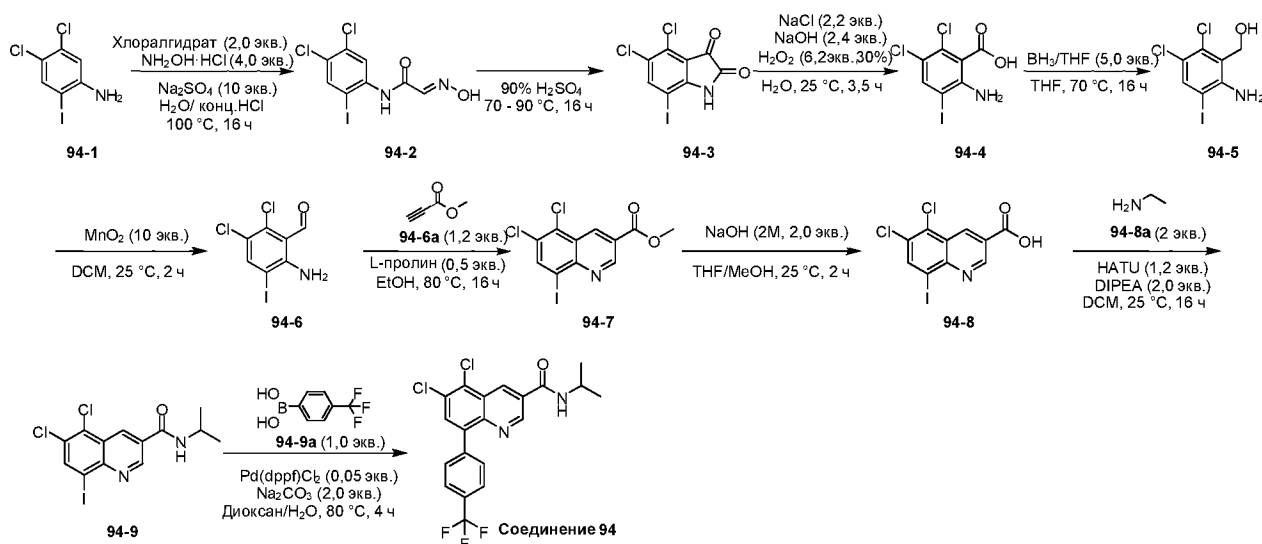
[00375] К смеси соединения **92-3** (0,1 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) добавляли этилформиат (198,9 мг, 2,69 ммоль, 0,21 мл, 10 экв.) и смесь перемешивали в течение 48 ч при 80°C. При помощи LCMS наблюдали, что реакция характеризовалась требуемой MS. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=5/1 - 0:1) с получением соединения **92-4** (0,01 г, 24,9 мкмоль, 9,3% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: N-(1-(метиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00376] К раствору соединения **92-4** (0,02 г, 49,9 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли LiAlH₄ (9,4 мг, 0,24 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали ЕА (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Соединение (8 мг) получали в виде желтого твердого вещества. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (1,2 мг, HCl) получали в

виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,738 мин, масса расчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O 386,41, m/z получено 387,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 3H), 7,74 - 7,66 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,20 (s, 1H).

Пример 86: 5,6-Дихлор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 94)



Стадия 1: (2E)-N-(4,5-Дихлор-2-йодфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид

[00377] К раствору соединения 94-1 (8,0 г, 28 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (160 мл) добавляли конц. HCl (1,28 мл), Na₂SO₄ (39,5 г, 0,28 моль, 10 экв.), хлоралгидрат (9,2 г, 55,5 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксилamina гидрохлорид (7,7 г, 111 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали EA (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения 94-2 (1,7 г, 17% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: 4,5-Дихлор-7-йодиндолин-2,3-дион

[00378] Соединение 94-2 (1,7 г, 4,74 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к 90% водной H₂SO₄ (20 мл) порционно при 70 °C. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, а затем полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 94-3 (1,5 г, неочищенное) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Стадия 3: 2-Амино-5,6-дихлор-3-йодбензойная кислота

[00379] Раствор соединения **94-3** (1,5 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.), NaCl (564 мг, 9,65 ммоль, 2,2 экв.) и NaOH (420 мг, 0,70 ммоль, 2,4 экв.) в H₂O (75 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Медленно добавляли H₂O₂ (2,61 мл, 27,2 ммоль, 30%, 6,2 экв.), а затем водный раствор NaOH (420 мг NaOH в H₂O (75 мл)). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Значение pH реакционной смеси доводили при помощи HCl (1 М) до 5. Суспензию экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **94-4** (920 мг, неочищенное) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (s, 1H).

Стадия 4: (2-амино-5,6-дихлор-3-йодфенил)метанол

[00380] К раствору соединения **94-4** (920 мг, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,0 мл) добавляли BH₃.THF (1 М, 14 мл, 5,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения **94-5** (750 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 4,97 (s, 2H).

Стадия 5: 2-Амино-5,6-дихлор-3-йодбензальдегид

К раствору соединения **94-5** (750 мг, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли MnO₂ (2,05 г, 23,59 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **94-6** (720 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

Стадия 6: Метил-5,6-дихлор-8-йодхинолин-3-карбоксилат

Смесь соединения **94-6** (720 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.), соединения **94-6a** (230 мг, 2,73 ммоль, 1,2 экв.) и L-пролина (131 мг, 1,14 ммоль, 0,5 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 5:1) с получением соединения **94-7** (800 мг, 91% выход) в виде

желтого твердого вещества.

Стадия 7: 5,6-Дихлор-8-йодхинолин-3-карбоновая кислота

[00381] К раствору метильного соединения **94-7** (300 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (1 М, 1,6 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь подкисляли HCl (1 М) до значения pH = 5, а затем суспензию экстрагировали EA (25 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **94-8** (270 мг, 97% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8: 5,6-Дихлор-8-йодхинолин-3-карбоновая кислота

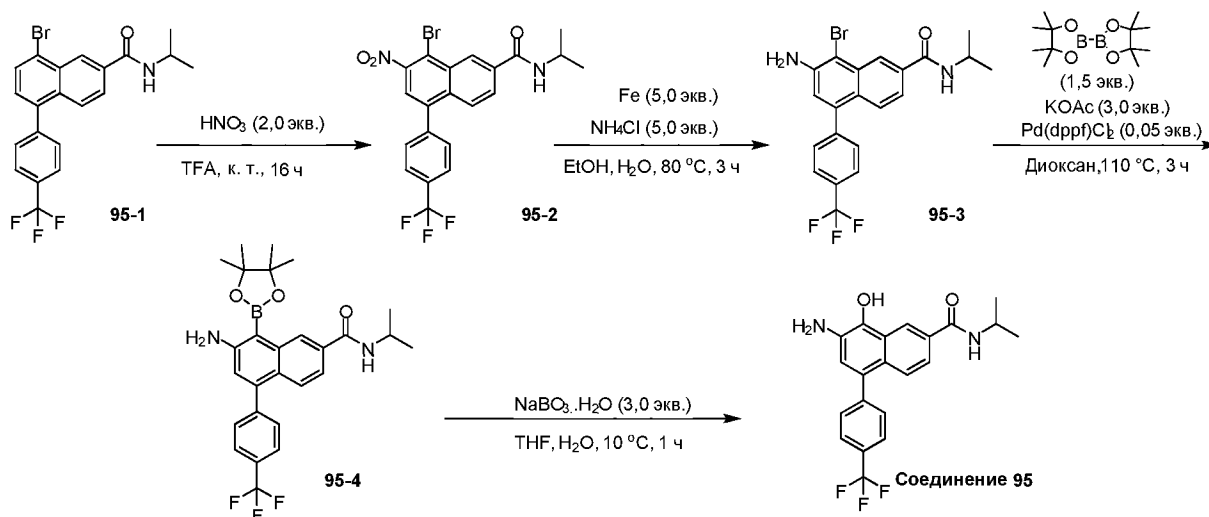
[00382] К раствору соединения **94-8** (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (35,1 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и соединения **94-8a** (16 мг, 0,272 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли NATU (62,0 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали, что оставалось исходное вещество и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 1:1) с получением соединения **94-9** (45 мг, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 9: 5,6-Дихлор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00383] К раствору соединения **94-9** (45,0 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), соединения **94-9a** (20,9 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (23,3 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,0 мг, 5,5 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 4 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (17,5 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,075

мин, масса рассчит. для $C_{20}H_{15}Cl_2F_3N_2O$ 426,05, m/z получено 427,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,96 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 6,16 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Пример 87: 7-амино-8-гидрокси-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 95)



Стадия 1: 8-бром-N-изопропил-7-нитро-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00384] К раствору соединения **95-1** (210 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.) в TFA (3 мл) добавляли HNO_3 (93,3 мг, 0,96 ммоль, 67 мкл, 65%, 2 экв.). Смесь перемешивали при $15^\circ C$ в течение 16 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовали до значения $pH = 9-10$ при помощи NaOH (4 M). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Соединение **95-2** (91,4 мг, 0,18 ммоль, 39,4% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 7-амино-8-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00385] Смесь соединения **95-2** (85 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), Fe (49,3 мг, 0,88 ммоль, 5 экв.), NH_4Cl (47,2 мг, 0,88 ммоль, 31 мкл, 5 экв.) в смеси EtOH (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали EtOH (10 мл \times 3), фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **95-3** (76,4 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества.

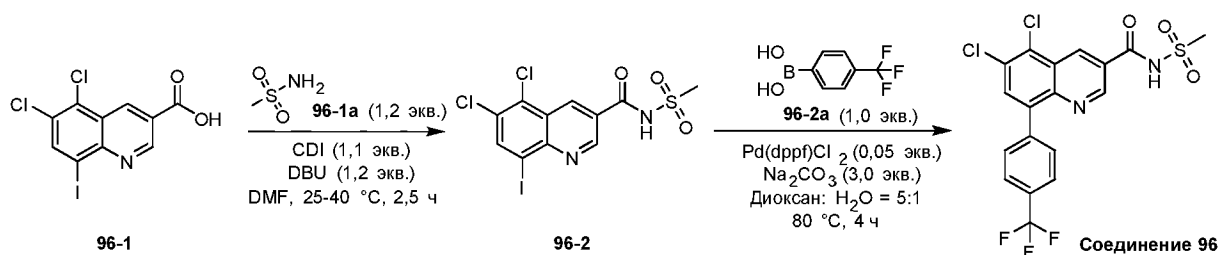
Стадия 3: 7-амино-*N*-изопропил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00386] Смесь соединения **95-3** (75 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (63,3 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.), КОАс (48,9 мг, 0,49 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (6,08 мг, 8,3 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Остаток выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **95-4** (68 мг, 0,11 ммоль, 71,4% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 7-амино-8-гидрокси-*N*-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00387] К раствору соединения **95-4** (50 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 3-оксидодиоксаборирантетрагидрат натрия (46,3 мг, 0,30 ммоль, 58 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Остаток выливали в H₂O (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (23,8 мг, 54,9 мкмоль, 54,7% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,765 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,38, m/z получено 398,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (br d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,12 (qd, *J* = 6,5, 13,6 Гц, 1H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Гц, 5H).

Пример 88: 5,6-дихлор-*N*-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 96)



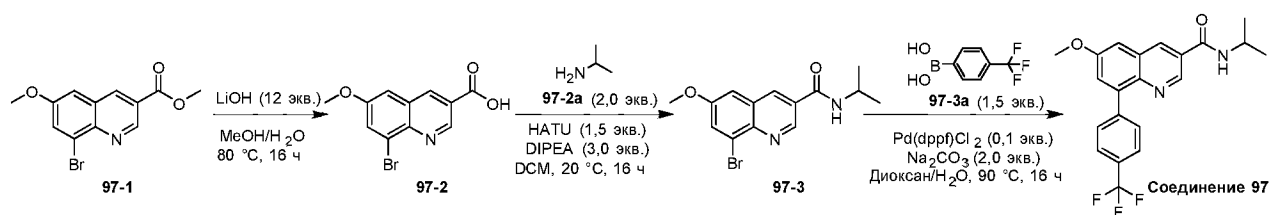
Стадия 1: 5,6-Дихлор-8-йод-*N*-(метилсульфонил)хинолин-3-карбоксамид

[00388] К раствору соединения **96-1** (50,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли CDI (24,2 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до 25°C, а затем добавляли DBU (24,8 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) и соединение **96-1a** (15,5 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с DCM (2 мл) и фильтровали с получением соединения **96-2** (35 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5,6-дихлор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00389] К раствору соединения **96-2** (35 мг, 78 ммоль, 1,0 экв.), соединения **96-2a** (15 мг, 78 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (25,0 мг, 0,23 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,9 мг, 3,9 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 4 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH суспензии доводили при помощи HCl (1 M) до 5. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (9,6 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,011 мин, масса рассчит. для C₁₈H₁₁Cl₂F₃N₂O₃S 461,98, m/z получено 462,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,27 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 4H), 3,45 (s, 3H)

Пример 89: N-изопропил-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 97)



Стадия 1: 8-Бром-6-метоксихинолин-3-карбоновая кислота

К смеси соединения **97-1** (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) и H₂O (1 мл) в MeOH (3 мл)

добавляли LiOH·H₂O (340 мг, 8,1 ммоль, 12,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Значение pH смеси доводили до 7 лимонной кислотой. Смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **97-2** (140 мг, 63,9% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,681 мин, масса рассчит. для C₁₁H₈BrNO₃, 280,97 m/z получено 283,7 [M+H]⁺.

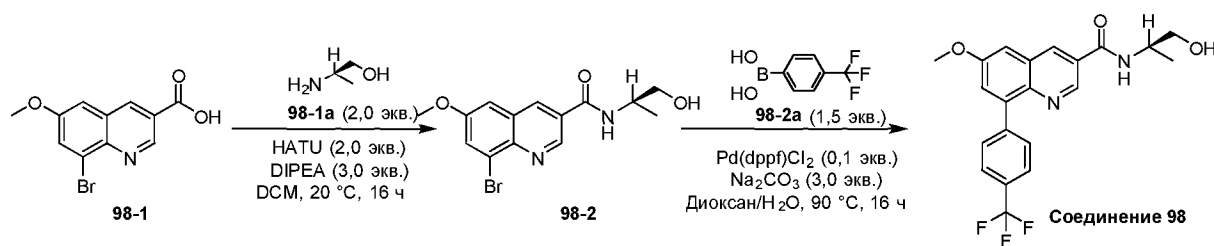
Стадия 2: 8-Бром-N-изопропил-6-метоксихинолин-3-карбоксамид

[00390] К смеси соединения **97-2** (30 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (41,2 мг, 0,32 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли NATU (60,7 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **97-2a** (12,6 мг, 0,213 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл× 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под давлением с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **97-3** (13 мг, 37,1% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,700 мин, масса рассчит. для C₁₄H₁₅BrN₂O₂, 322,03 m/z получено 324,8 [M+H]⁺.

Стадия 3: N-изопропил-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00391] К смеси соединения **97-3** (13 мг, 40 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **97-3a** (11,5 мг, 60 мкмоль, 1,5 экв.), H₂O (0,5 мл) и Na₂CO₃ (12,8 мг, 0,12 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,0 мг, 4 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали EA (5 мл× 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10,86 мг, 69,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,845 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂, 388,14 m/z получено 388,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,99 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 6H).

Пример 90: N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 98)



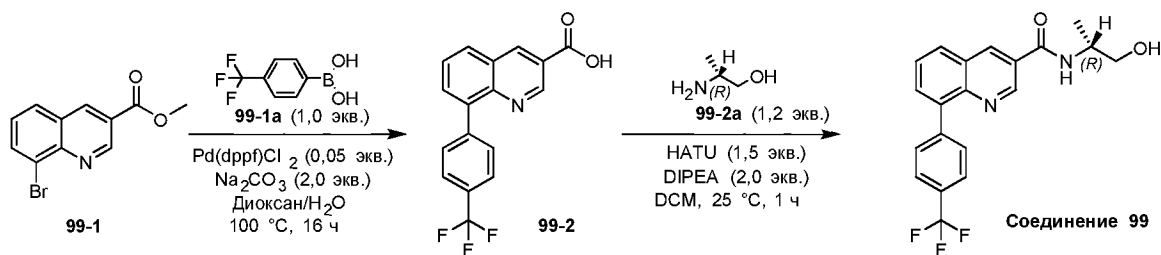
Стадия 1: 8-Бром-*N*-[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-метоксихинолин-3-карбоксамид

[00392] К смеси соединения **98-1** (80 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (110 мг, 0,851 ммоль, 3,0 экв.) и соединения **98-1a** (42,6 мг, 0,567 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (216 мг, 0,567 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **98-2** (66 мг, 63,81% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,638 мин, масса рассчит. для C₁₄H₁₅BrN₂O₃, 338,03 m/z получено 340,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00393] К смеси соединения **98-2** (60 мг, 0,177 ммоль, 1,0 экв.), соединения **98-2a** (50,4 мг, 0,265 ммоль, 1,5 экв.), Na₂CO₃ (56,2 мг, 0,531 ммоль, 3,0 экв.) и H₂O (0,5 мл) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 18 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч в атмосфере N₂. При помощи LCMS и HPLC наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (8,28 мг, 10% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,775 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₃, 404,13 m/z получено 404,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 4H), 7,50 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 - 3,86 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,39 - 1,36 (m, 3H).

Пример 91: (*R*)-*N*-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 99)



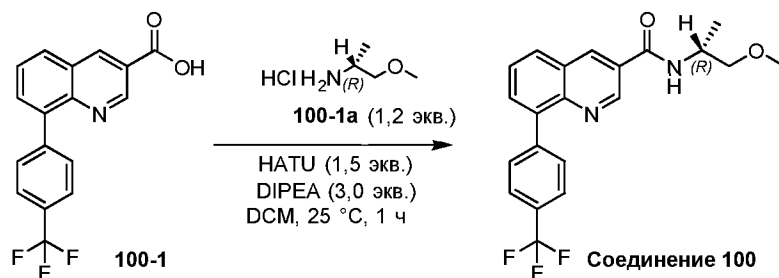
Стадия 1: 8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота

[00394] К раствору соединения **99-1** (500,0 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.), соединения **99-1a** (356,8 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (398,3 мг, 3,76 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (7,5 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (68,7 мг, 93 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (40 мл). Водные слои подкисляли при помощи HCl (1 M) до значения pH 5, а затем суспензию экстрагировали EA (40 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **99-2** (550 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества.

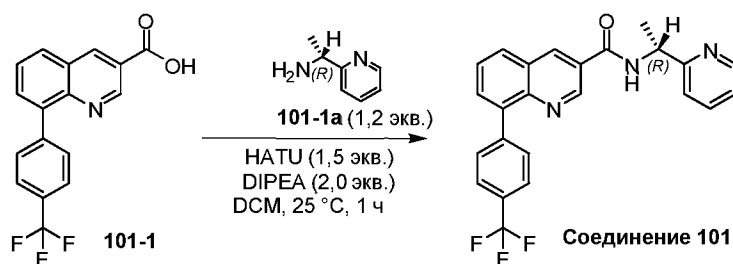
Стадия 2: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00395] К раствору соединения **99-2** (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **99-2a** (14,2 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (40,7 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (89,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (17,41 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,870 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 374,12, m/z получено 375,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,27 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,1, 8,2$ Гц, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 5H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 92: (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-

3-карбоксамид (соединение 100)

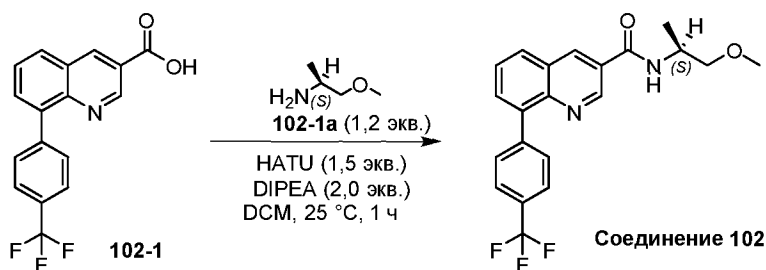
[00396] К раствору соединения **100-1** (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **100-1a** (23,7 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (61,1 мг, 0,47 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (89,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (19,7 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,930 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,13, m/z получено 389,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,4, 8,1 Гц, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 5H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 93: (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 101)

[00397] К раствору соединения **101-1** (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **101-1a** (23,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (40,7 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (89,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой

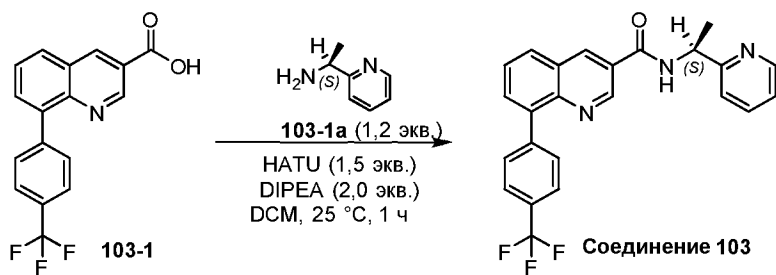
(10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (27,8 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,841 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₈F₃N₃O 421,14 m/z получено 422,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,22 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,3, 8,0 Гц, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 3H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 5,41 (квин., J = 6,8 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H).

Пример 94: (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 102)



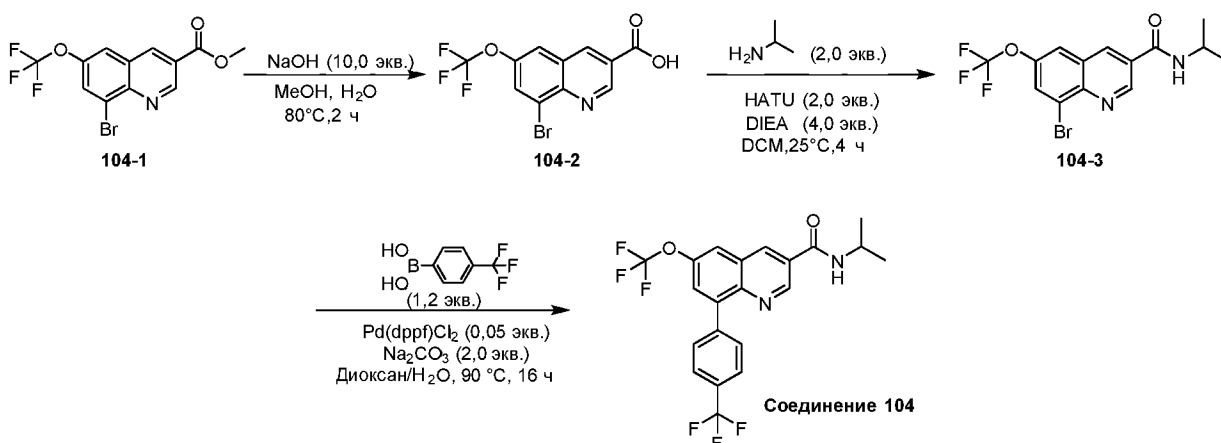
[00398] К раствору соединения **102-1** (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **102-1a** (16,8 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (40,7 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (89,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (18,9 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,940 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,13, m/z получено 389,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,3, 8,0 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 5H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 95: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 103)



[00399] К раствору соединения **103-1** (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **103-1a** (23,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (40,7 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (89,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (26,2 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,846 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₈F₃N₃O 421,14 m/z получено 422,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,22 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 1,3, 8,3 Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 5H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 5,41 (квин., J = 6,8 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 96: N-изопропил-6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 104)



Стадия 1: 8-бром-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоновая кислота

[00400] К смеси соединения **104-1** (380 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и H₂O (2 мл) в MeOH (8 мл) добавляли NaOH (434,1 мг, 10,8 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в H₂O (5 мл). Значение pH смеси доводили до 6 нас. лимонной кислотой, экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **104-2** (330 мг, 0,98 ммоль, 90,5% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,769 мин, масс. расчит. для C₁₁H₅BrF₃NO₃ 334,94, m/z получено 335,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: 8-бром-N-изопропил-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамид

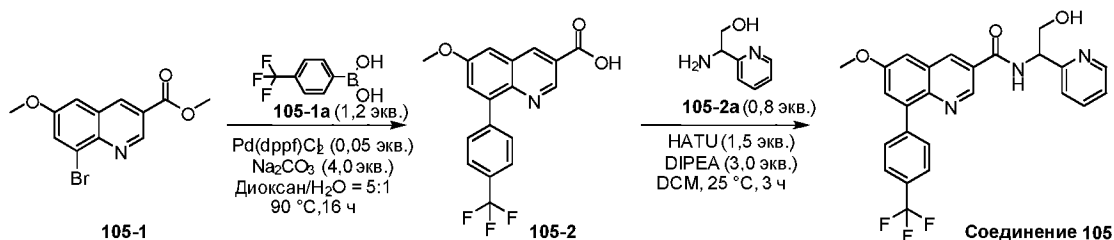
[00401] К смеси соединения **104-2** (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и DIEA (76,9 мг, 0,59 ммоль, 0,10 мл, 4 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (113,1 мг, 0,29 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли пропан-2-амин (17,5 мг, 0,29 ммоль, 25,5 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **104-3** (55 мг, 0,14 ммоль, 94,0% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,787 мин, масс. расчит. для C₁₄H₁₂BrF₃N₂O₂ 377,16, m/z получено 378,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 1,35 - 1,32 (m, 6H).

Стадия 3: N-изопропил-6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00402] К смеси соединения **104-3** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (30,2 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.), H₂O (1 мл) и Na₂CO₃ (28,1 мг, 0,26 ммоль, 2 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,8 мг, 6,6 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (21 мг, 47,5 мкмоль, 35,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,915 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₆F₆N₂O₂ 442,35, m/z получено 442,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 5H), 7,69 - 7,68 (m, 1H), 6,07 - 6,06 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 1,35 - 1,33 (m, 6H).

Пример 97: N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)]

фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 105)



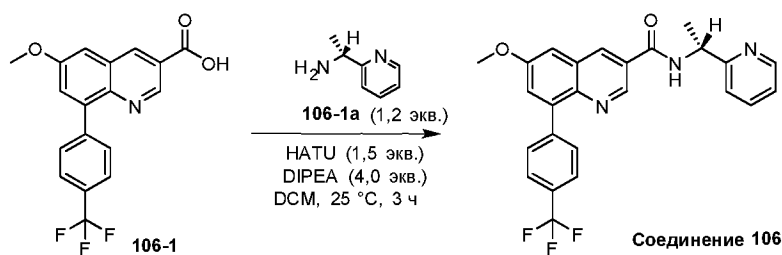
Стадия 1: 6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота

[00403] К смеси соединения **105-1** (500,0 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), соединения **105-1a** (384,8 мг, 2,0 ммоль, 1,2 экв.), Na_2CO_3 (715,8 мг, 6,7 ммоль, 4,0 экв.) и H_2O (2 мл) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (61,8 мг, 84 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Значение pH смеси доводили до 6 нас. лимонной кислотой. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **105-2** (780 мг, неочищенное) получали в виде черного твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,831 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ 347,08, m/z получено 347,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

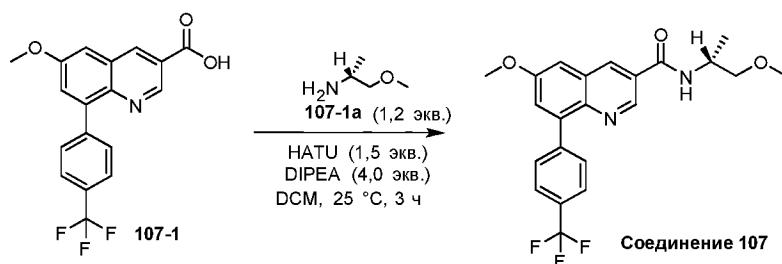
[00404] К соединению **105-2** (50,0 мг, 0,144 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (55,8 мг, 0,432 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (82,1 мг, 0,216 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **105-2a** (24,0 мг, 0,114 ммоль, 0,8 экв., 2 HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (15,7 мг, 23,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,731 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 467,15, m/z получено 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,23 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,59 - 8,58 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 5H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 4,20 - 4,16(m, 3H), 4,10 - 4,02 (m, 3H).

Пример 98: 6-метокси-N-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 106)



[00405] К смеси соединения **106-1** (70,0 мг, 0,201 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (104,2 мг, 0,806 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (114,9 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **106-1a** (29,5 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (33,5 мг, 36,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,756 мин, масс. расчет. для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,15, m/z получено 452,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,23 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,44(m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,73 - 7,72 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 2H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 4,00(s, 3H), 1,65 - 1,63(m, 3H).

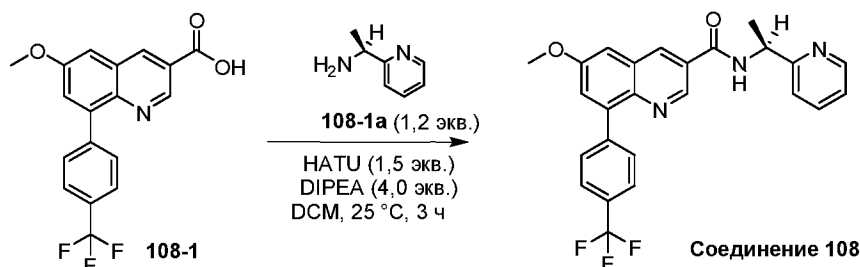
Пример 99: 6-метокси-N-[(1R)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 107)



[00406] К смеси соединения **107-1** (70,0 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (104,2 мг, 0,80 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (114,9 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **107-1a** (21,5 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (26,9 мг, 31,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,832 мин, масс. расчет. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃ 418,15, m/z получено 419,0

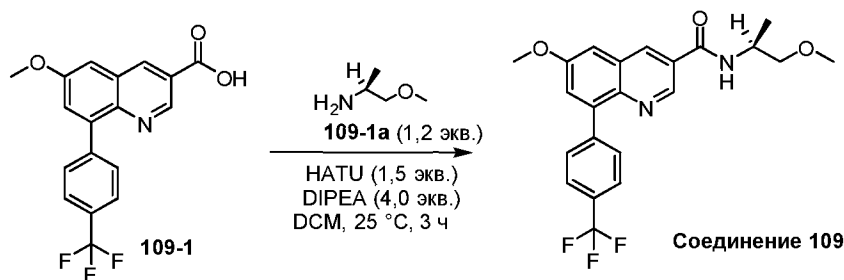
$[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 4H), 7,48(m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 4,46 - 4,43 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,36 - 1,35(m, 3H).

Пример 100: 6-метокси-*N*-[(1*S*)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 108)



[00407] К смеси соединения **108-1** (70,0 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (104,2 мг, 0,80 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (114,9 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **108-1a** (29,5 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Фильтрат разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (20,4 мг, 22,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,753 мин, масс. расчет. для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 451,15, m/z получено 452,0 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,23 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,44(m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,73 - 7,72 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 4,00(s, 3H), 1,65 - 1,63(m, 3H).

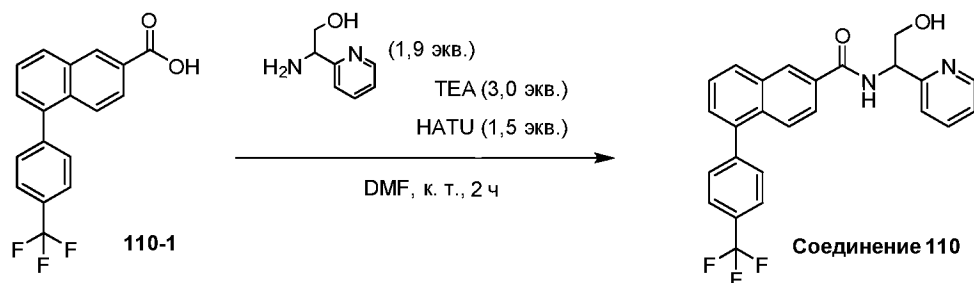
Пример 101: 6-метокси-*N*-[(1*S*)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 109)



[00408] К смеси соединения **109-1** (70,0 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (104,2 мг, 0,80 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (114,9 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли соединение **109-1a** (21,5 мг, 0,24

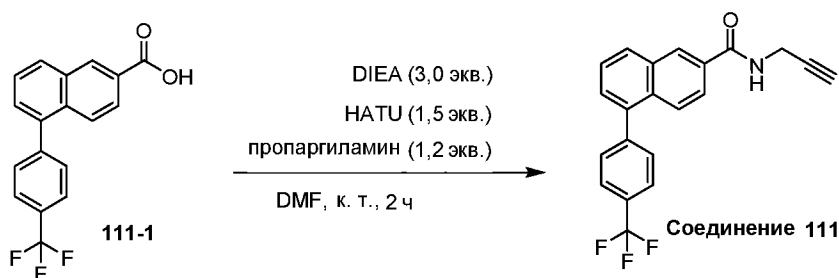
ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (9,8 мг, 11,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,831 мин, масс. расчет. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃ 418,15, m/z получено 419,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (m, 1H), 8,56 - 8,55 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 4H), 7,48 - 7,47(m, 1H), 7,21 - 7,20 (m, 1H), 6,61 - 6,59 (m, 1H), 4,46 - 4,43 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,36 - 1,35(m, 3H).

Пример 102: N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 110)



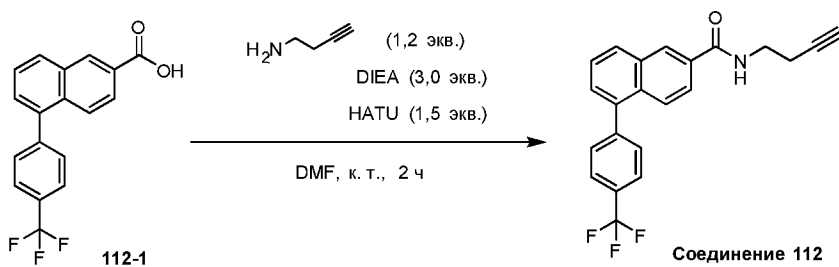
[00409] Смесь соединения **110-1** (60 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), TEA (57,5 мг, 0,56 ммоль, 79,2 мкл, 3 экв.) и HATU (108,2 мг, 0,28 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-амино-2-пиридин-2-илэтанол (50 мг, 0,36 ммоль, 1,9 экв., 2 HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (50 мг, 0,11 ммоль, 60,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,865 мин, масса расчет. для C₂₅H₁₉F₃N₂O₂ 436,43 m/z получено 437,1[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 4H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 4,9, 6,7 Гц, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 5,00 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H).

Пример 103: N-(проп-2-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 111)



[00410] Смесь соединения **111-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) и HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем проп-2-ин-1-амин (10,4 мг, 0,18 ммоль, 12,1 мкл, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (8 мг, 22,4 мкмоль, 14,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,859 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₄F₃NO 353,34 m/z получено 353,9[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,72 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,65 (t, J = 2,5 Гц, 1H).

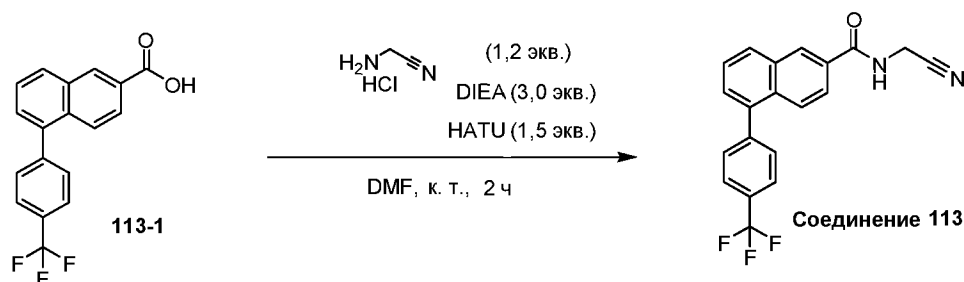
Пример 104: N-(бут-3-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 112)



[00411] Смесь соединения **112-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем бут-3-ин-1-амин (20 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв., HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC.

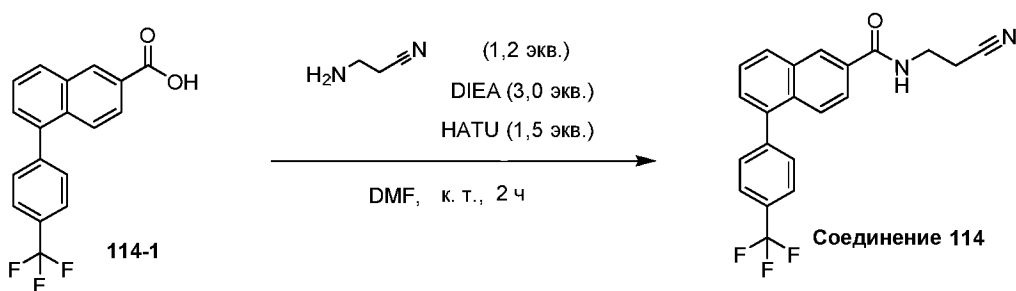
Указанное соединение (10 мг, 27,2 мкмоль, 17,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,879 мин, масса рассчит. для C₂₂H₁₆F₃NO 367,36 m/z получено 367,9[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 3H), 7,65 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 2,92 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 2,54 - 2,50 (m, 2H).

Пример 105: N-(цианометил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 113)



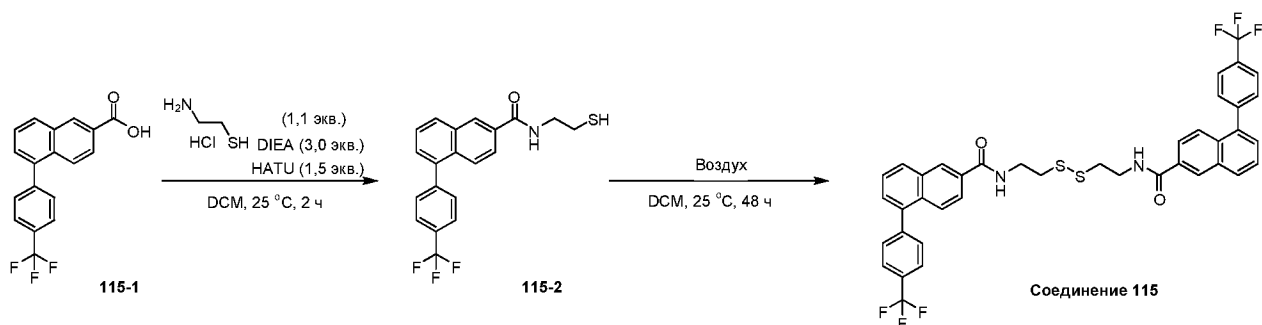
[00412] Смесь соединения **113-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) и NATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-аминоацетонитрил (17,5 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв., HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (32 мг, 89,4 мкмоль, 56,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,958 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₃F₃N₂O 354,33 m/z получено 355,0[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,59 - 7,44 (m, 4H), 6,67 (br t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 5,8 Гц, 2H).

Пример 106: N-(2-цианоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 114)



[00413] Смесь соединения **114-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) и HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 3-аминопропанонитрил (13,3 мг, 0,18 ммоль, 14 мкл, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (27 мг, 73,3 мкмоль, 46,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,960 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₅F₃N₂O 368,35 m/z получено 369,0[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,60 - 3,59 (m, 1H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,53 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,57 (q, J = 6,3 Гц, 1H), 2,83 (t, J = 6,4 Гц, 2H).

Пример 107: N,N'-(дисульфандиилбис(этан-2,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид) (соединение 115)



Стадия 1: N-(2-меркаптоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

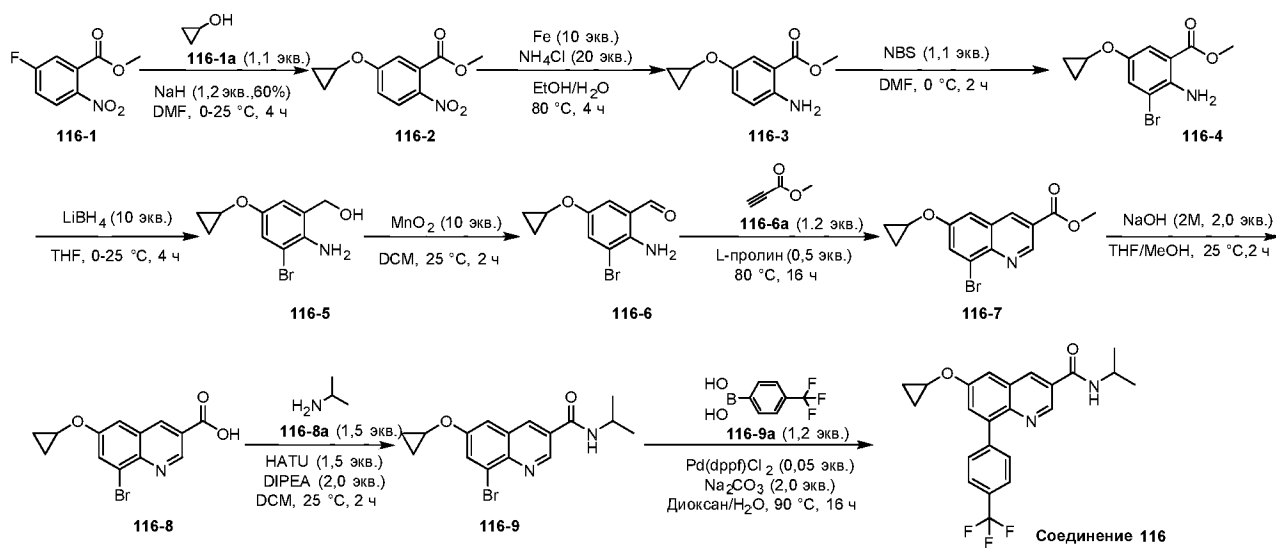
[00414] Смесь соединения **115-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-аминоэтантиол (19,7 мг, 0,17 ммоль, 1,1 экв., HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Соединение **115-2** (59 мг,

неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: N,N'-(дисульфандиилбис(этан-2,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид)

[00415] Смесь соединения **115-2** (59 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 48 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (20 мг, 25,3 мкмоль, 16,1% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,165 мин, масса расчит. для C₄₀H₃₀F₆N₂O₂S₂ 748,80 m/z получено 748,9[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (br t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 8,55 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,96 - 7,86 (m, 6H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 6H), 7,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,65 (q, *J* = 6,2 Гц, 4H), 3,01 (br t, *J* = 6,8 Гц, 4H).

Пример 108: 6-циклопропокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 116)



Стадия 1: метил-5-циклопропокси-2-нитробензоат

[00416] К раствору соединения **116-1a** (577,4 мг, 9,9 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли NaH (433,8 мг, 10,8 ммоль, 60%, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После того, как медленно по каплям добавляли соединение **116-1** (1,8 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь

экстрагировали EA (50 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 10:1) с получением соединения **116-2** (1,1 г, 53% выход) в виде желтого масла.

Стадия 2: метил-2-амино-5-циклопропоксибензоат

[00417] К раствору соединения **116-2** (1,5 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) и H₂O (6 мл) добавляли Fe (3,53 г, 63,2 ммоль, 10 экв.) и NH₄Cl (6,77 г, 126 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Суспензию фильтровали, промывали EA (50 мл) и водой (30 мл). Фильтрат отделяли, а затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **116-3** (1,2 г, 91% выход) в виде желтого масла.

Стадия 3: метил-2-амино-3-бром-5-циклопропоксибензоат

[00418] К раствору соединения **116-3** (1,2 г, 5,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли NBS (1,13 г, 6,4 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 10:1) с получением соединения **116-4** (790 мг, 47% выход) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,959 мин, масса расчит. для C₁₁H₁₂BrNO₃ 285,00, m/z получено 287,9 [M+H]⁺.

Стадия 4: (2-амино-3-бром-5-циклопропоксифенил)метанол

[00419] К раствору соединения **116-4** (790,0 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) в THF (12 мл) добавляли LiBH₄ (601,4 мг, 27,6 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь выливали в H₂O (30 мл), а затем смесь экстрагировали EA (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 5:1) с получением соединения **116-5** (700 мг, 97% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: 2-амино-3-бром-5-циклопропоксибензальдегид

[00420] К раствору соединения **116-5** (700,0 мг, 2,71 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли MnO₂ (2,36 г, 27,1 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 10:1) с получением соединения **116-6** (480 мг, 69% выход) в виде желтого масла.

Стадия 6: метил-8-бром-6-циклопропоксихинолин-3-карбоксилат

[00421] К раствору соединения **116-6** (480,0 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **116-6a** (189,0 мг, 2,25 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (8 мл) добавляли L-пролин (108,8 мг, 0,937 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 5:1) с получением соединения **116-7** (560 мг, 92% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 7: 8-бром-6-циклопропоксихинолин-3-карбоновая кислота

[00422] К раствору соединения **116-7** (150 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,5 мл) и MeOH (0,5 мл) по каплям добавляли NaOH (2 М, 0,46 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 М) до 6, а затем добавляли H₂O (5 мл). Суспензию экстрагировали EA (50 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **116-8** (140 мг, 97% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 8: 8-бром-6-циклопропокси-N-изопропилхинолин-3-карбоксамид

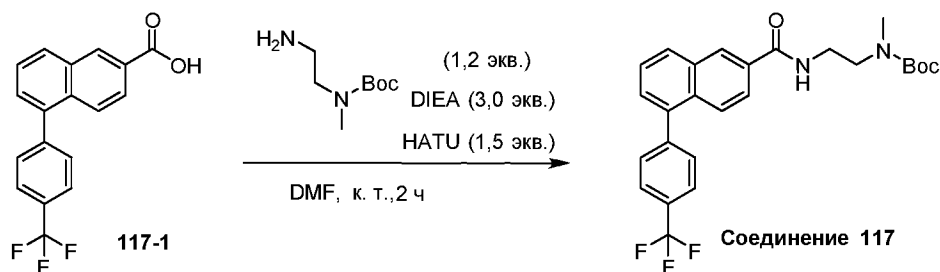
[00423] К раствору соединения **116-8** (40,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), соединения **116-8a** (11,5 мг, 0,195 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (33,5 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (74,0 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения **9** (40 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: 6-циклопропокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-

3-карбоксамид

[00424] К раствору соединения **116-9** (40,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.), соединения **116-9а** (26,1 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (24,2 мг, 0,23 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,1 мг, 5,7 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения указанное соединение (6,86 мг, 14% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,024 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 414,16, m/z получено 415,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,09 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 4H), 7,55 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,97 - 0,89 (m, 4H).

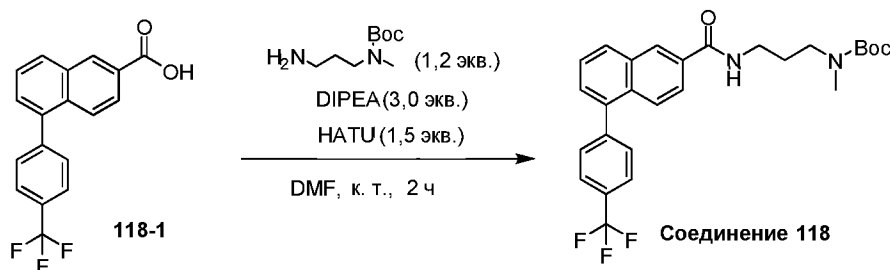
Пример 109: трет-бутилметил(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)карбамат (соединение 117)



[00425] Смесь соединения **117-1** (0,03 г, 94,8 мкмоль, 1 экв.), HATU (54,1 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 49,5 мкл, 3 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К реакции добавляли трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамат (19,8 мг, 0,11 ммоль, 20,3 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь разделяли между EA (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (6 мг, 12,5 мкмоль, 13,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,878 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (br d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,74 - 7,64 (m, 3H),

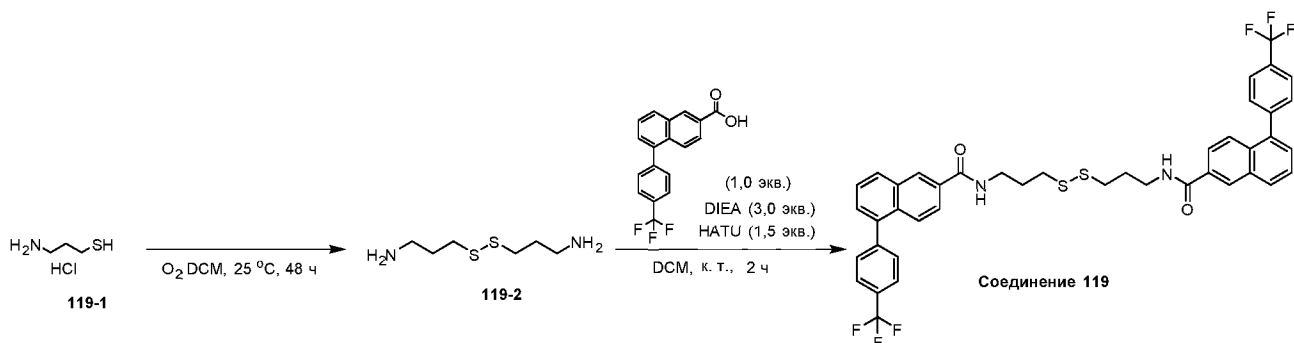
7,59 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 2,97 (br s, 3H), 1,39 (br d, $J = 18,8$ Гц, 9H).

Пример 110: трет-бутилметил(3-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)карбамат (соединение 118)



[00426] Смесь соединения **118-1** (0,03 г, 94,8 мкмоль, 1 экв.), DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 49,5 мкл, 3 экв.) и HATU (54,1 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем трет-бутил-N-(3-аминопропил)-N-метилкарбамат (21,4 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×4), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (7 мг, 14,2 мкмоль, 15% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,069 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ 486,53 m/z получено 487,1[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 4H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,37 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,30 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,82 (br s, 3H), 1,82 (br s, 2H), 1,37 (br d, $J = 8,9$ Гц, 9H).

Пример 111: N,N'-(дисульфандиилбис(пропан-3,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид) (соединение 119)



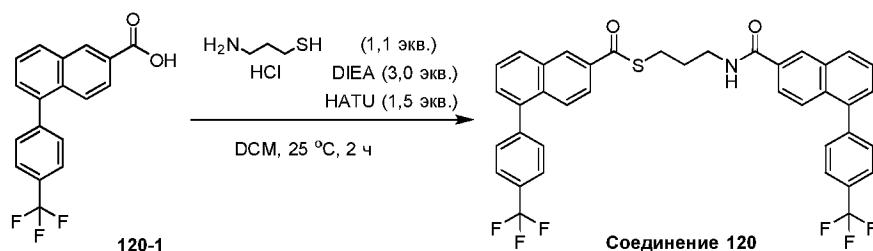
Стадия 1: 3,3'-дисульфандиилбис(пропан-1-амин)

[00427] Смесь соединения **119-1** (50 мг, 391,74 мкмоль, 1 экв., HCl) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 48 ч в атмосфере O₂. Соединение **119-2** (неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: N,N'-(дисульфандиилбис(пропан-3,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид)

[00428] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (55,8 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), HATU (100,6 мг, 0,26 ммоль, 1,5 экв.), соединения **119-2** (35 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (68,4 мг, 0,52 ммоль, 92,2 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (10 мг, 12,7 мкмоль, 7,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,172 мин, масса расчит. для C₄₂H₃₄F₆N₂O₂S₂ 776,85 m/z получено 777,0[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (br s, 2H), 8,55 (s, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,94 - 7,88 (m, 6H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 6H), 7,59 (br d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,43 (br d, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,85 (t, *J* = 7,1 Гц, 4H), 2,06 - 1,91 (m, 5H).

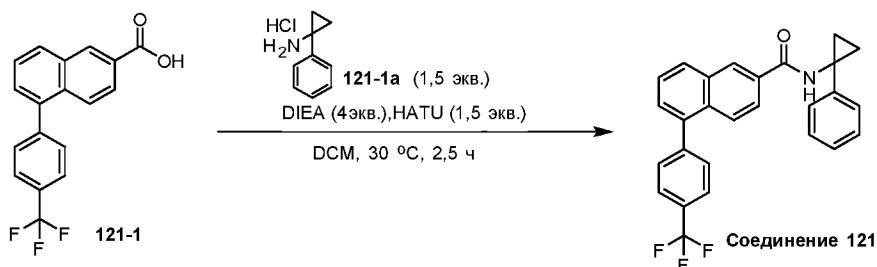
Пример 112: S-(3-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-карботиолят (соединение 120)



[00429] Смесь соединения **120-1** (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), 3-аминопропан-1-тиола (22,2 мг, 0,17 ммоль, 1,1 экв., HCl), HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт промывали MeCN (5 мл) и фильтровали. Фильтрационный кек концентрировали в вакууме. Указанное соединение (10 мг, 14,4 мкмоль, 9,1% выход) получали в виде белого твердого

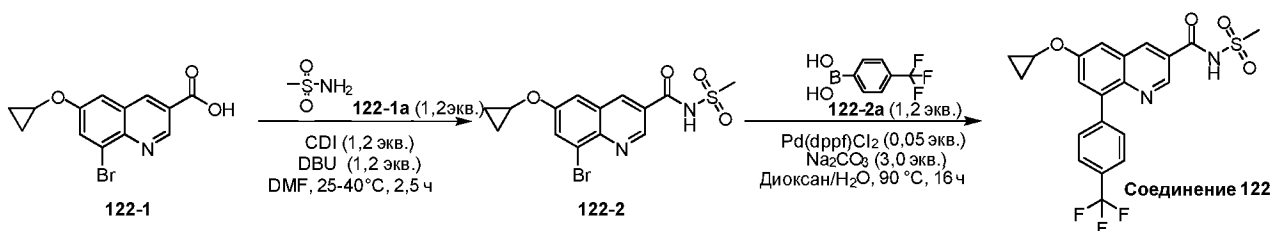
вещества. LCMS (ESI): RT = 1,225 мин, масса расчит. для $C_{39}H_{27}F_6NO_2S$ 687,69 m/z получено 688,0[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 7H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 5H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,48 (q, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H).

Пример 113: N-(1-фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 121)



[00430] К раствору соединения **121-1** (20 мг, 63,2 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (32,7 мг, 0,25 ммоль, 4 экв.) и HATU (36,1 мг, 94,8 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Соединение **121-1a** (16,1 мг, 94,8 мкмоль, 1,5 экв., HCl) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. При помощи LCMS определяли требуемое соединение. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток проверяли методом HPLC. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (24,2 мг, 56,1 мкмоль, 88,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,056 мин, масс. расчит. для $C_{27}H_{20}F_3NO$ 431,15, m/z получено 432,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 4H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,50 (dd, *J* = 1,1, 7,1 Гц, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 4H).

Пример 114: 6-циклопропокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 122)



Стадия 1: 8-бром-6-циклопропокси-N-(метилсульфонил)хинолин-3-

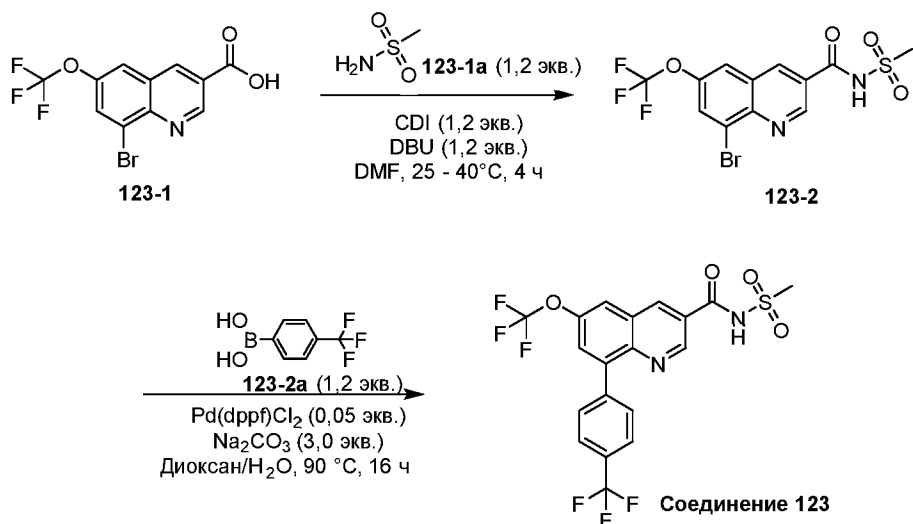
карбоксамид

[00431] К раствору соединения **122-1** (50,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли CDI (31,5 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до 25°C, а затем добавляли DBU (29,6 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) и соединение **122-1a** (18,5 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения **122-2** (35 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,831 мин, масса расчит. для C₁₄H₁₃BrN₂O₄S 383,98, m/z получено 386,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: 6-циклопропокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00432] К раствору соединения **122-2** (35,0 мг, 90 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **122-2a** (20,7 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (28,8 мг, 0,27 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,3 мг, 4,5 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 M) до 5. Полученную смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (2,23 мг, 5% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,979 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₇F₃N₂O₄S 450,09, m/z получено 451,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 5H), 7,63 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H).

Пример 115: N-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 123)



Стадия 1: 8-бром-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамид

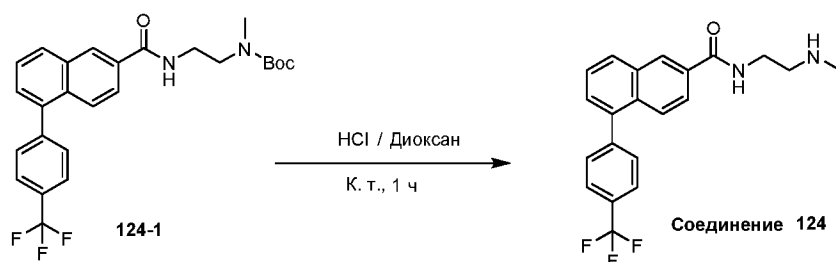
[00433] К раствору соединения **123-1** (80,0 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли CDI (46,3 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до 25°C, а затем добавляли DBU (43,4 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) и соединение **123-1a** (27,1 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. При помощи LC-MS наблюдали, что исходное вещество оставалось, и был определен один пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (3 мл) и значение pH смеси доводили при помощи HCl (1 М) до 5. Полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (DCM: MeOH = 10:1) с получением соединения **123-2** (80 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

Стадия 2: *N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00434] К раствору соединения **123-2** (80,0 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), соединения **123-2a** (44,1 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (61,5 мг, 0,58 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (7,0 мг, 9,7 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH реакционной смеси доводили при помощи HCl (1 М) до 5. Полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением

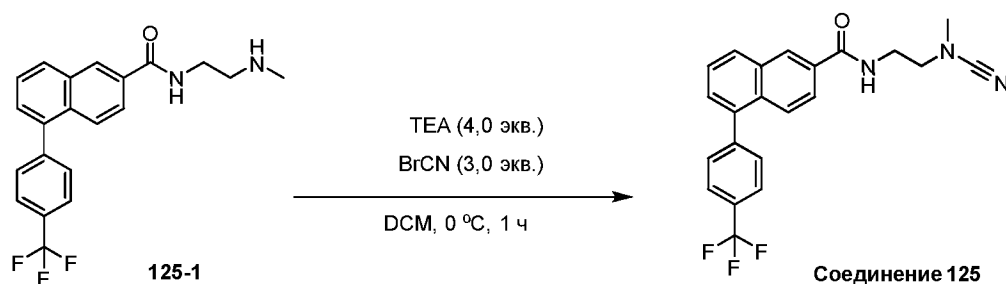
указанного соединения (19,45 мг, 19% выход, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,993 мин, масса рассчит. для C₁₉H₁₂F₆N₂O₄S 478,04, m/z получено 478,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,15 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 4H), 3,44 (s, 3H).

Пример 116: N-(2-(метиламино)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 124)



[00435] Смесь соединения **124-1** (0,02 г, 42,3 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 0,52 мл, 50 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (5 мг, 12,2 мкмоль, 28,8% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,850 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O 372,38 m/z, получено 373,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 3,67 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 3H).

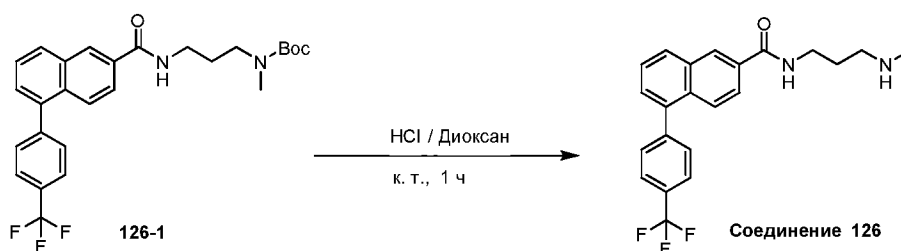
Пример 117: N-(2-(N-метилцианамидо)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 125)



[00436] Смесь соединения **125-1** (40 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), TEA (43,4 мг, 0,42 ммоль, 59,8 мкл, 4 экв.) и BrCN (34,1 мг, 0,32 ммоль, 23,7 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым

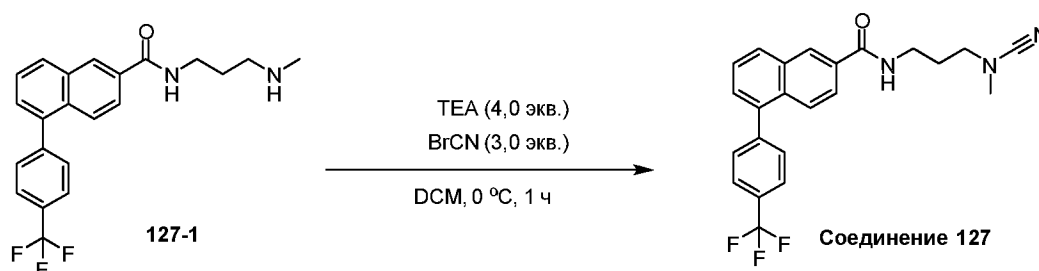
раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (6 мг, 14,9 мкмоль, 13,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,946 мин, масса расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₃O 397,39 m/z, получено 398,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 4H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,70 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,36 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H).

Пример 118: N-(3-(метиламино)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 126)



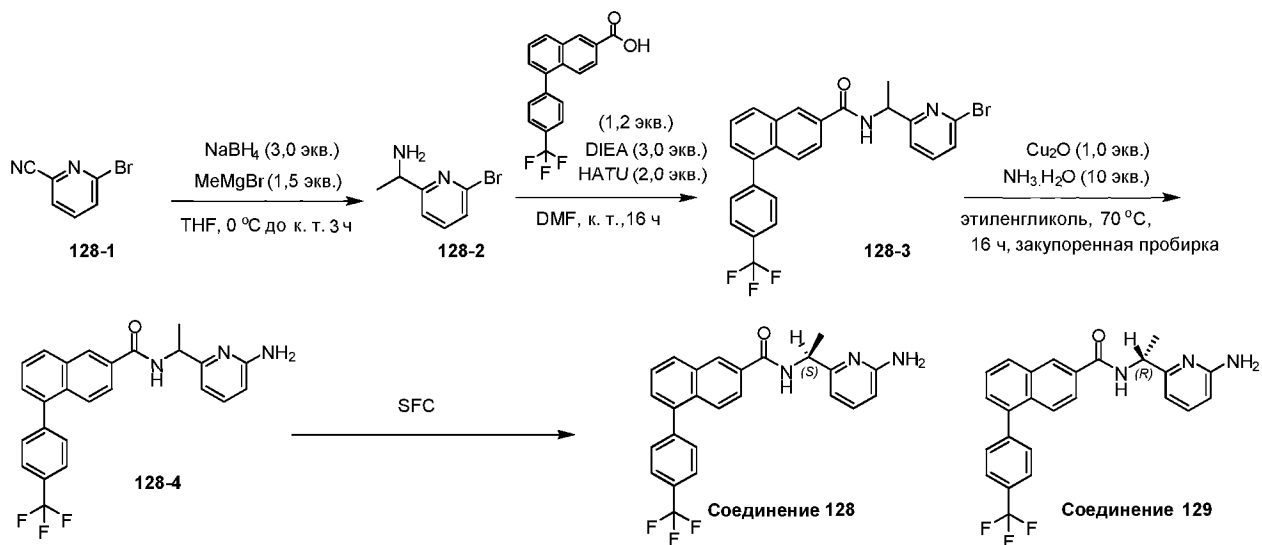
[00437] Смесь соединения **126-1** (0,05 г, 0,10 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 1,28 мл, 50 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разделяли между EA (5 мл) и насыщенным NaHCO₃ (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, EA:PE = 1:0 - 1:1). Указанное соединение (38 мг, 96,3 мкмоль, 93,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,845 мин, масса расчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O 386,41 m/z, получено 387,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 4H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,06 (квин., J = 6,9 Гц, 2H).

Пример 119: N-(3-(N-метилцианамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 127)



[00438] Смесь соединения **127-1** (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), BrCN (82,2 мг, 0,77 ммоль, 57,1 мкл, 3 экв.) и TEA (104,7 мг, 1,04 ммоль, 0,14 мл, 4 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS и HPLC наблюдали, что было обнаружено требуемое соединение. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Указанное соединение (18 мг, 43,3 мкмоль, 16,7% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,960 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₀F₃N₃O 411,42 m/z, получено 412,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 5H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 3,54 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,16 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,01 (квин., J = 7,0 Гц, 2H).

Пример 120: (S)-N-(1-(6-амилопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 128) и (R)-N-(1-(6-амилопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 129)



Стадия 1: 1-(6-бромпиридин-2-ил)этанамин

[00439] К раствору соединения **128-1** (9,5 г, 51,91 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (150 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 25,96 мл, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь перемешивали 25°C в течение 0,5 ч. Суспензию затем обрабатывали MeOH (31,34 г, 978,16 ммоль, 39,58 мл, 18,84 экв.) и NaBH₄ (5,89 г, 155,73 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали в NaOH (120 мл, 2 M) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (60 мл×3). Объединенную органическую фазу

промывали солевым раствором (100 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **128-2** (1,1 г, 3,99 ммоль, 7,6% выход) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: N-(1-(6-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

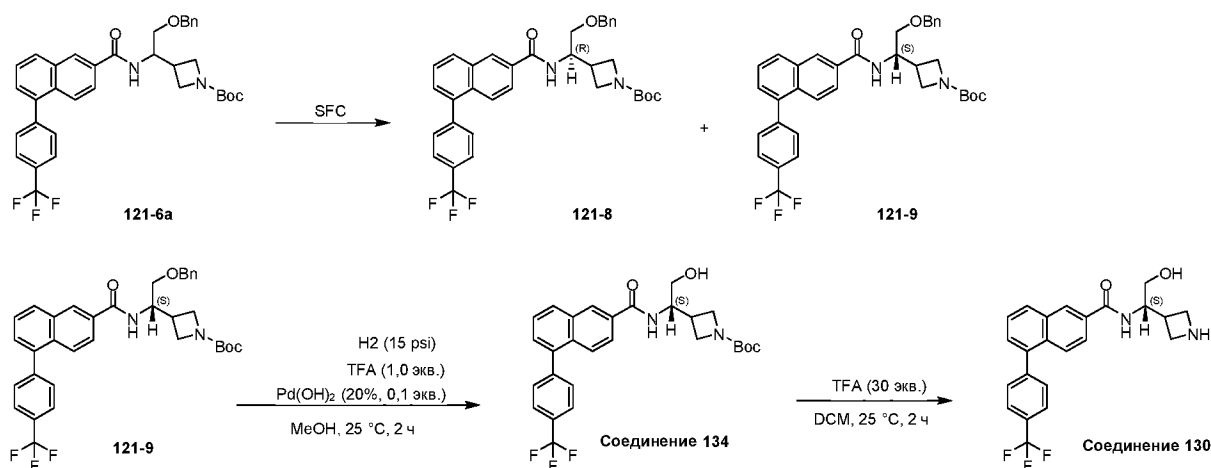
[00440] Смесь соединения 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойной кислоты (1,51 г, 4,77 ммоль, 1,2 экв.), HATU (3,03 г, 7,96 ммоль, 2 экв.) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (1,54 г, 11,94 ммоль, 2,08 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли соединение **128-2** (800 мг, 3,98 ммоль, 1 экв.) (в DMF (3 мл)). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Остаток выливали в H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **128-3** (386 мг, 0,74 ммоль, 18,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид и (R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00441] Смесь соединения **128-3** (300 мг, 0,60 ммоль, 1 экв.), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (842,2 мг, 6,01 ммоль, 0,92 мл, 25%, 10 экв.), Cu_2O (85,9 мг, 0,60 ммоль, 61,4 мкл, 1 экв.) в этиленгликоле (2 мл) загружали в закупоренную реакционную пробирку. Температуру реакции повышали до 70°C и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Остаток выливали в H_2O (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 152 мг продукта. Продукт очищали методом хиральной SFC. Соединение **128** (48,6 мг, 0,10 ммоль, 18% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,768 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 435,44 m/z получено 436,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,01 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). Соединение **129** (47,4 мг, 0,10 ммоль, 18,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,774 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

435,44 m/z получено 436,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,01 (квин., *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 121: *N*-[(1*S*)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 130) и трет-бутил-3-[[1*S*)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (соединение 134)



трет-бутил-3-[(1*R*)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат и трет-бутил-3-[(1*S*)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00442] Способ отделения соединения **121-6a** (150 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) проводили методом SFC. Продукт проверяли методом LCMS. Рацемат отделяли методом хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 25%-25%, мин). Соединение **121-8** (65 мг, 0,10 ммоль, 42,4% выход) получали в виде бесцветного масла. Соединение **121-9** (65 мг, 0,10 ммоль, 42,9% выход) получали в виде бесцветного масла.

трет-бутил-3-[(1*S*)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (соединение 134)

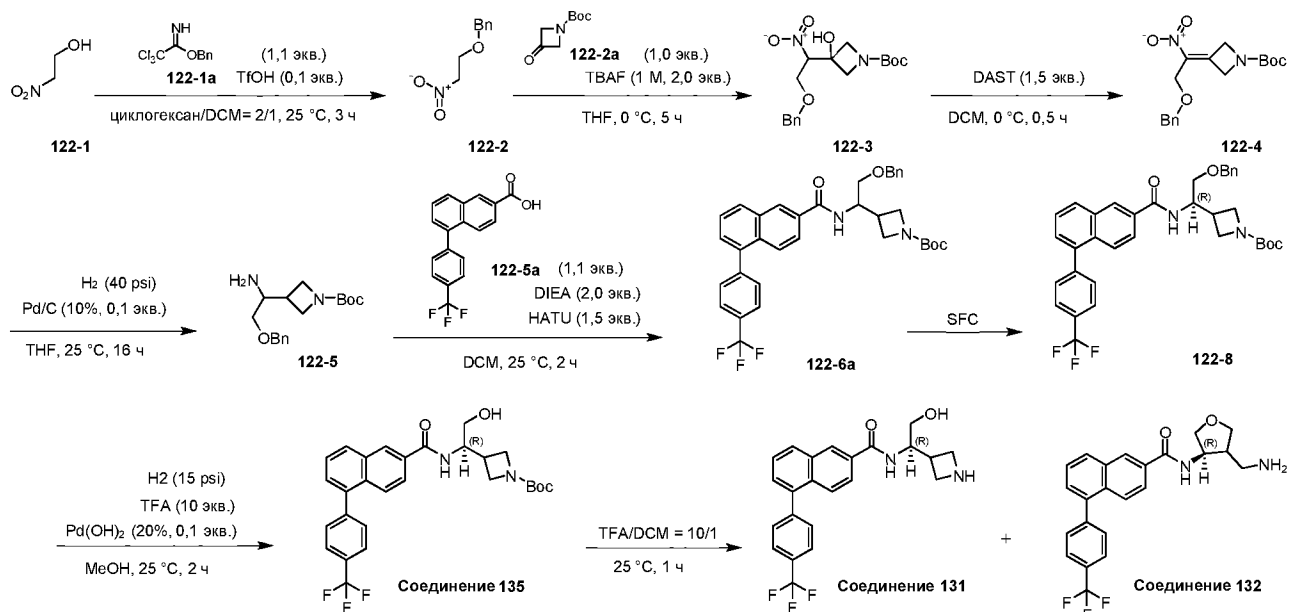
[00443] К раствору соединения **121-9** (65 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd(OH)₂ (7,5 мг, 10,7 мкмоль, 20%, 0,1 экв.) и TFA (12,2 мг, 0,10 ммоль, 8 мкл, 1 экв.). Смесь дегазировали, продували H₂ 3 раза и перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-TLC (PE/EA = 1/2). Требуемое соединение (43 мг, 82,7 мкмоль, 76,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,982 мин, масса расчит. для C₂₈H₂₉F₃N₂O₄, 514,21 m/z получено 515,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 0,9, 6,9 Гц, 1H), 6,71 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,49 (td, J = 4,3, 8,4 Гц, 1H), 4,06 (td, J = 8,6, 11,2 Гц, 2H), 3,93 (dd, J = 5,8, 8,8 Гц, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 3H), 3,05 - 2,88 (m, 1H), 2,52 - 2,30 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

***N*-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидрокси-этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 130)**

[00444] К раствору соединения **134** (35 мг, 68,0 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (232,6 мг, 2,04 ммоль, 0,15 мл, 30 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток гасили насыщенным водн. NaHCO₃ (5 мл), экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл), солевым раствором (5 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт проверяли методом LCMS, HPLC и очищали методом преп.-HPLC. Соединение **130** (4,0 мг, 8,8 мкмоль, 13,0% выход, HCl) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,748 мин, масса расчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂, 414,16 m/z получено 415,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 4H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 4,53 (td, J = 5,5, 8,7 Гц, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 1H).

Пример 122: ***N*-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидрокси-этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 131), *N*-[(3R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 132) и трет-бутил-3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (соединение 135)**



2-нитроэтоксиметилбензол

[00445] К раствору соединения **122-1** (5 г, 54,91 ммоль, 3,88 мл, 1 экв.) и соединения **122-1a** (15,25 г, 60,40 ммоль, 11,3 мл, 1,1 экв.) в DCM (80 мл) и циклогексане (160 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (824,0 мг, 5,49 ммоль, 0,48 мл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (20 мл), H₂O (20 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~10% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 40 мл/мин). При помощи Н ЯМР подтверждали, что соединение **122-2** (11,2 г, 61,81 ммоль, 56,2% выход) получали в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 - 7,28 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H).

трет-бутил-3-(2-бензилокси-1-нитроэтил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

[00446] К смеси TBAF (1 M, 23,37 мл, 2 экв.) добавляли соединение **122-2** (4,23 г, 23,37 ммоль, 2 экв.) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем соединение **122-2a** (2 г, 11,68 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли к смеси и перемешивали при 0 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (20 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл) и солевым раствором (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~20% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 35 мл/мин). Соединение **122-3** (1,5 г, 4,26 ммоль, 36,4% выход) получали в виде бесцветного масла.

трет-бутил-3-(2-бензилокси-1-нитроэтилиден)азетидин-1-карбоксилат

[00447] К раствору соединения **122-3** (500 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DAST (343,0 мг, 2,13 ммоль, 0,28 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. H₂O (10 мл) и насыщенный водн. NaHCO₃ (10 мл) добавляли к реакционной смеси с перемешиванием до продукта без пузырьков. Смесь экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **122-4** (815 мг, 2,44 ммоль, 85,8% выход) получали в виде желтого масла.

трет-бутил-3-(1-амино-2-бензилоксиэтил)азетидин-1-карбоксилат

[00448] К раствору соединения **122-4** (800 мг, 2,39 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли Pd/C (381,9 мг, 0,36 ммоль, 10%, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза и перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H₂ (40 фунт. /кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии. Соединение **122-5** (610 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла.

трет-бутил-3-[2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00449] К раствору соединения **122-5a** (227,0 мг, 0,72 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли NATU (409,5 мг, 1,08 ммоль, 1,5 экв.), смесь соединения **122-5** (220 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) и DIEA (185,5 мг, 1,44 ммоль, 0,25 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток разбавляли EA (15 мл×3) промывали H₂O (10 мл) и солевым раствором (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Затем неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 8,5 мин). Соединение **122-6a** (110 мг, 0,17 ммоль, 24,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,52 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 5H), 6,67 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 3H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

трет-бутил-3-[(1R)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00450] Способ отделения соединения **122-6a** (150 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) проводили методом SFC. Продукт проверяли методом LCMS. Рацемат отделяли методом

хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 25%-25%, мин). Соединение **122-8** (65 мг, 0,10 ммоль, 42,4% выход) получали в виде бесцветного масла.

трет-бутил-3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (соединение 135)

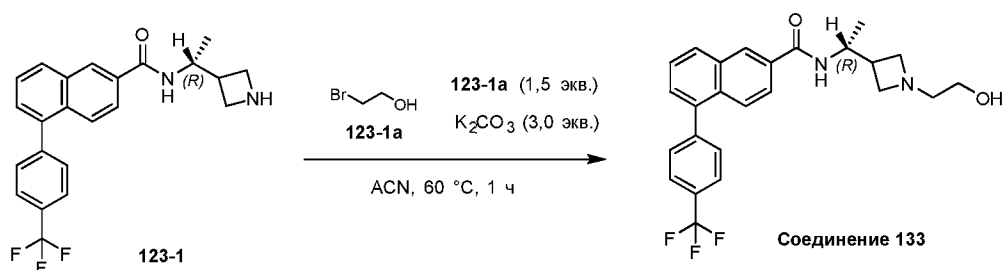
[00451] К раствору соединения **122-8** (65 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd(OH)₂ (7,5 мг, 10 мкмоль, 20%, 0,1 экв.) и TFA (122,5 мг, 1,07 ммоль, 79 мкл, 10 экв.). Смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза и перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-TLC (PE/EA = 1/2). При помощи LCMS и Н ЯМР подтверждали, что **соединение 135** (42 мг, 81,6 мкмоль, 75,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,927 мин, масса рассчит. для C₂₈H₂₉F₃N₂O₄, 514,21 m/z получено 515,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,67 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,07 (td, J = 8,7, 11,3 Гц, 2H), 3,93 (dd, J = 5,7, 8,8 Гц, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидрокси-этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 131) и N-[(3R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 132)

[00452] К раствору соединения **135** (30 мг, 58,3 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (385 мг, 3,38 ммоль, 0,25 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Значение pH остатка доводили до 8 насыщенным водн. NaHCO₃, экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт проверяли методом LCMS, HPLC и очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин). Соединение **132** (6,6 мг, 14,1 мкмоль, 24,2% выход, HCl) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,724 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂, 414,16 m/z получено 415,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 3H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD) δ 160,80, 143,68, 138,90, 132,99, 132,94, 130,33, 129,70, 129,28, 129,03, 127,03,

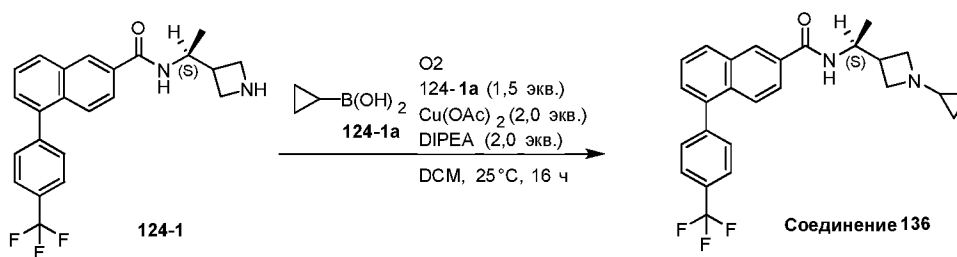
126,57, 126,10, 125,22, 125,18, 123,19, 60,56, 59,27, 52,63, 48,09, 47,88, 47,66, 40,46, 34,16. Соединение **131** (2,8 мг, 6,2 мкмоль, 10,7% выход, HCl) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,741 мин, масса расчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂, 414,16 m/z получено 415,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 0,8, 7,0 Гц, 1H), 4,51 (td, J = 5,5, 8,9 Гц, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 4H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD) δ 169,23, 138,63, 133,10, 132,52, 131,23, 130,31, 129,24, 128,73, 128,26, 126,17, 125,44, 125,10, 125,06, 124,23, 61,83, 53,22, 49,27, 49,07, 48,24, 47,88, 34,35.

Пример 123: (R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 133)



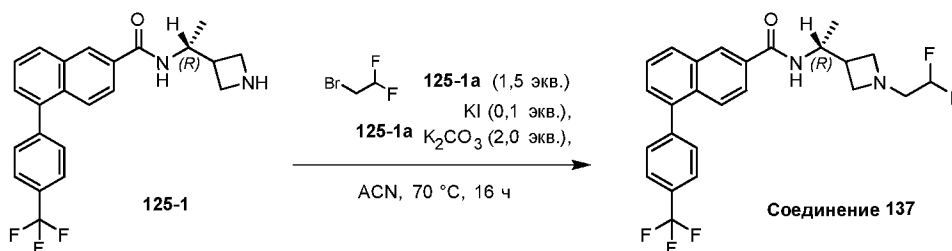
[00453] К раствору соединения **123-1** (50,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (52,0 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли соединение **123-1a** (23,5 мг, 0,19 ммоль, 13 мкл, 1,5 экв.) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC : (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8,5 мин]; B%: 65%-95%, 7,8 мин) с получением соединения **133** (2,8 мг, 6 мкмоль, 4,8% выход, HCl) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,862 мин, масс. расчит. для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19, m/z получено 443,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,01 - 10,23 (m, 1H), 8,61 (brs, 1H), 8,53 (brd, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 3,95 (m, 4H), 3,88 (brs, 1H), 3,64 (brd, J = 4,3 Гц, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 3H).

Пример 124: N-[(1S)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 136)



[00454] К смеси соединения **124-1** (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и соединения **124-1a** (19,4 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (54,7 мг, 0,30 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (38,9 мг, 0,30 ммоль, 52,5 мкл, 2 экв.) одной порцией при 25°C. Суспензию дегазировали в вакууме и продували O_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере O_2 (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали EA (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; В%: 54%-84%, 11 мин) с получением **соединения 136** (5,6 мг, 12,5 мкмоль, 8,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,804 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 438,19, m/z получено 439,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,93 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,28 (m, 2H), 0,17 (m, 2H).

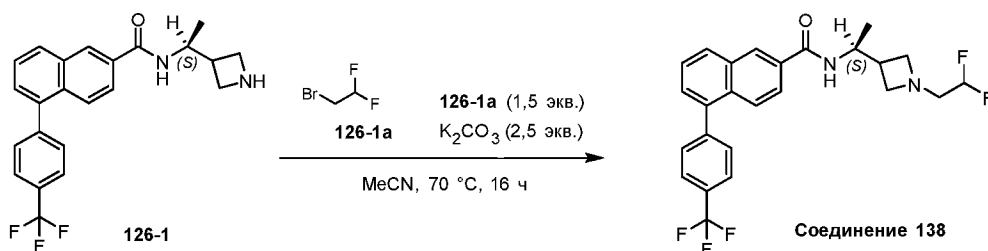
Пример 125: **(R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 137)**



[00455] К раствору соединения **125-1** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), KI (2,1 мг, 12,6 мкмоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (52,0 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) в ACN (3 мл) при 30°C добавляли соединение **125-1a** (27,3 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением твердого вещества и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 58%-88%, 11 мин) с получением

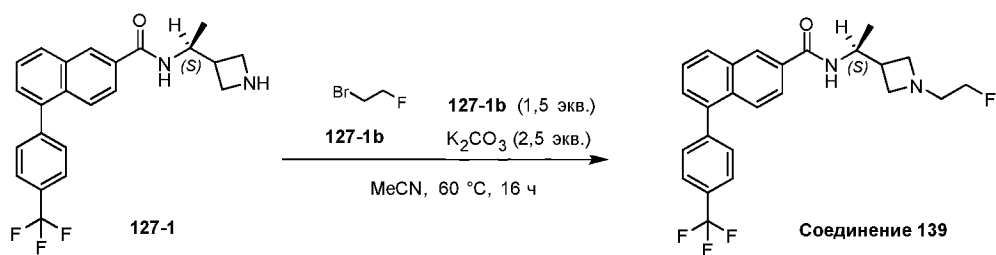
соединения **137** (31,1 мг, 67,4 мкмоль, 53,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,783 мин, масс. расчит. для C₂₅H₂₃F₅N₂O 462,17, m/z получено 463,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 7,81 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 6,11 - 5,74 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,39 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 2,99 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 2,76 (dt, J = 4,1, 16,1 Гц, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 126: N-[(1S)-1-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 138)



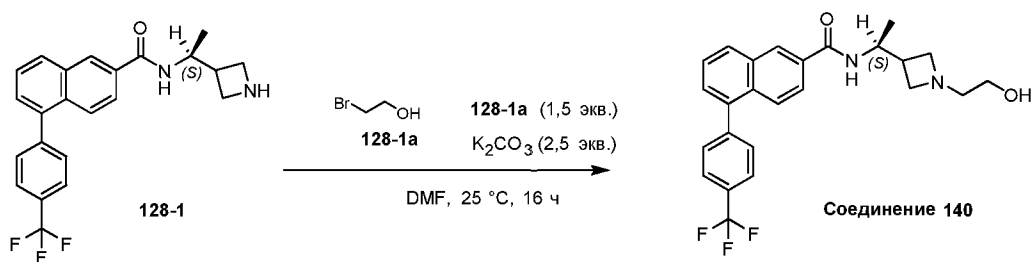
[00456] К раствору соединения **126-1** (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли K₂CO₃ (52,0 мг, 0,38 ммоль, 2,5 экв.) и соединение **126-1a** (32,7 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм× 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O)-ACN]; В%: 60%-90%, 7,8 мин) с получением **соединения 138** (10,6 мг, 22,9 мкмоль, 15,2% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,808 мин, масса расчит. для C₂₅H₂₃F₅N₂O 462,17, m/z получено 463,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 6,10 - 5,75 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 127: N-[(1S)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 139)



[00457] К раствору соединения **127-1** (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (52,0 мг, 0,38 ммоль, 2,5 экв.) и 1-бром-2-фторэтан (28,68 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; В%: 48%-78%, 11 мин) с получением **соединения 139** (11,2 мг, 24,7 мкмоль, 16,4% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,788 мин, масса расчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 444,18, m/z получено 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,66 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

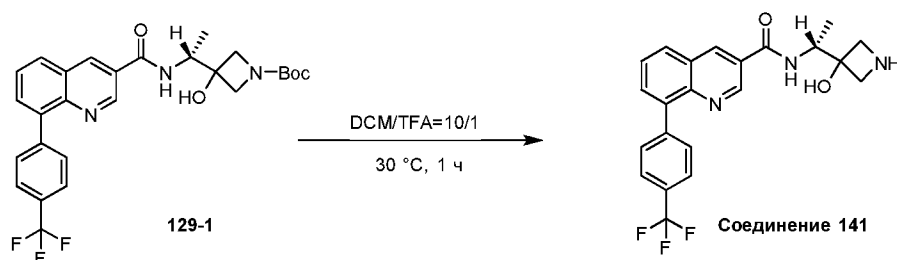
Пример 128: N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (**соединение 140**)



[00458] К раствору соединения **128-1** (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (52,0 мг, 0,38 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромэтанол (28,2 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%

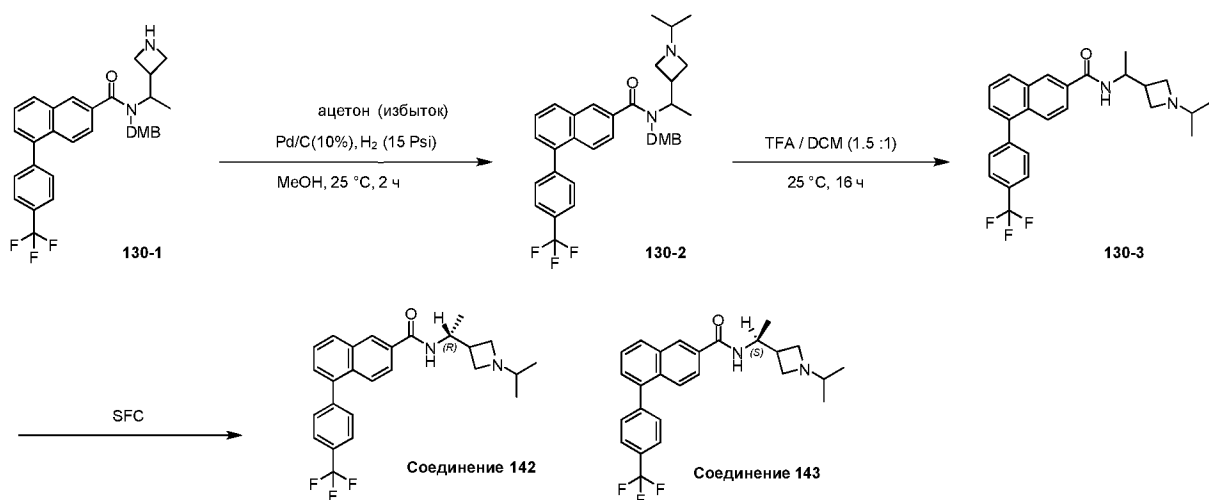
HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением **соединения 140** (14,6 мг, 30,5 мкмоль, 20,2% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,783 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19, m/z получено 443,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,26 - 3,75 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 1,23 - 1,10 (m, 1H), 1,23 - 1,10 (m, 1H).

Пример 129: (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 141)



[00459] К раствору соединения **129-1** в DCM (1 мл) при 30°C добавляли TFA (154,0 мг, 1,4 ммоль, 0,1 мл, 12,2 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который подщелачивали NH₃·H₂O до значения pH 9 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 33%-63%, 11 мин) с получением соединения **141** (14,9 мг, 35 мкмоль, 32,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,825 мин, масс. рассчит. для C₂₂H₂₀F₃N₃O₂ 415,15, m/z получено 416,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,25 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,48 (brd, J = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,44 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 130: N-[(1R)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 142) и N-[(1S)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 143)



***N*-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-*N*-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00460] К раствору соединения **130-1** (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли ацетон (264,2 мг, 4,55 ммоль, 0,33 мл, 12,4 экв.) и Pd/C (150 мг, 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **130-2** (200 мг, 0,33 ммоль, 92,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,969 мин, масса рассчит. для C₃₅H₃₇F₃N₂O₃ 590,28 m/z получено 591,2 [M+H]⁺.

***N*-[1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

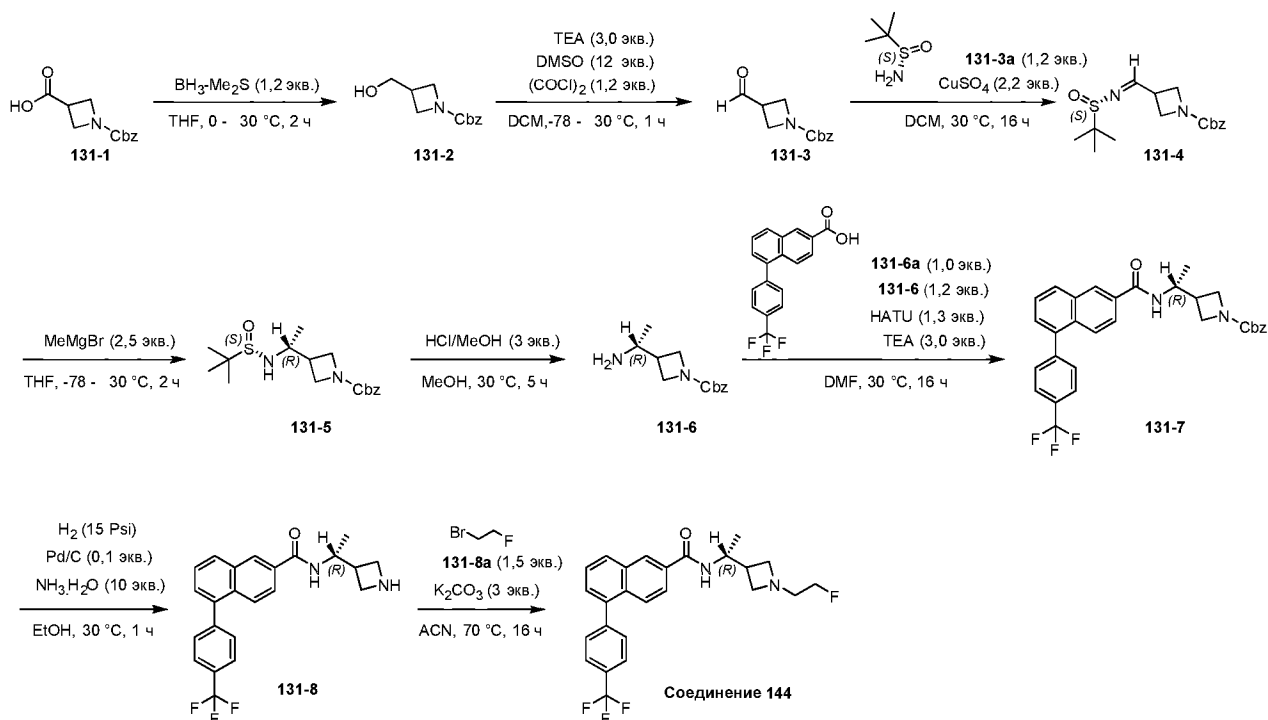
[00461] К раствору соединения **130-2** (260 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (7,8 г, 68,5 ммоль, 5,0 мл, 155,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 5 мин) с получением соединения **130-3** (90 мг, 0,20 ммоль, 46,4% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,881 мин, масса рассчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O 440,21 m/z получено 441,1[M+H]⁺.

***N*-[(1*R*)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 142) и *N*-[(1*S*)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 143)**

[00462] Соединение **130-3** (90 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA];

В%: 20%-20%, мин) с получением соединения **143** (14,5 мг, 32,7 мкмоль, 16,0% выход) и соединения **142** (17,2 мг, 38,7 мкмоль, 18,9% выход) в виде двух белых твердых веществ. Соединение **143** LCMS (ESI): RT = 0,883 мин, масса расчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O 440,21 m/z получено 441,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 - 8,40 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 4H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 1,0, 7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 3,07 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,95 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (spt, J = 6,2 Гц, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H), 0,95 (dd, J = 4,0, 6,3 Гц, 6H). Соединение **142** LCMS (ESI): RT = 0,883 мин, масса расчит. для C₂₆H₂₇F₃N₂O 440,21 m/z получено 441,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 4H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 1,0, 7,1 Гц, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,63 (br t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,51 (br t, J = 8,5 Гц, 1H), 2,97 (td, J = 6,3, 12,6 Гц, 1H), 2,85 (секстет, J = 8,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (dd, J = 1,3, 6,4 Гц, 6H).

Пример 131: (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 144)



бензил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат

[00463] К раствору соединения **131-1** (5 г, 21,26 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) при 0 °C добавляли BH₃-Me₂S (10 М, 2,55 мл, 1,2 экв.) по каплям и смесь перемешивали при 30 °C в течение 2 ч. Смесь гасили при 0 °C насыщенным NH₄Cl (50 мл), а затем объединяли с указанным на странице ES8223-963. Объединенную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 80 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~100% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 60 мл/мин) с получением соединения **131-2** (8,5 г, 38,42 ммоль, 90,7% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 4H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 1,81 (br s, 1H).

бензил-3-формилазетидин-1-карбоксилат

[00464] К раствору $(\text{COCl})_2$ (1,38 г, 10,85 ммоль, 0,95 мл, 1,2 экв.) в DCM (40 мл) при -78°C добавляли DMSO (847,5 мг, 10,85 ммоль, 0,85 мл, 1,2 экв.) по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. А затем соединение **131-2** (2 г, 9,04 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) и TEA (2,74 г, 27,12 ммоль, 3,77 мл, 3 экв.) последовательно добавляли в вышеуказанную смесь при -78°C . Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Смесь медленно выливали в воду (100 мл) при 0°C , а затем экстрагировали EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **131-3** (3,96 г, 18,06 ммоль, 100,00% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии.

(S)-бензил-3-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)азетидин-1-карбоксилат

[00465] К раствору соединения **131-3** (1,98 г, 9,03 ммоль, 1 экв.) и соединения **131-3a** (1,31 г, 10,84 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (100 мл) при 30°C добавляли CuSO_4 (3,17 г, 19,87 ммоль, 3,05 мл, 2,2 экв.) по каплям и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит с удалением твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~50% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 40 мл/мин) с получением соединения **131-4** (4,8 г, 14,89 ммоль, 82,4% выход) в виде бесцветного масла.

бензил-3-((R)-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00466] К раствору соединения **131-4** (2,4 г, 7,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) при -78°C добавляли MeMgBr (3 M, 6,20 мл, 2,5 экв.) по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, а затем при 30°C еще 1,5 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) при 0°C , затем разбавляли водой (40 мл), а затем экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~100% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 35 мл/мин) с получением 2,4 г требуемого продукта в виде смеси изомеров. 2,4 г требуемого продукта очищали дополнительно методом преп.-HPLC (колонка: YMC-Triart Prep C18 150×40 мм×7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-43%, 10 мин) с получением соединения **131-5** (1,7 г, 4,72 ммоль, 31,7% выход) в виде бесцветного масла.

(R)-бензил-3-(1-аминоэтил)азетидин-1-карбоксилат

[00467] К раствору соединения **131-5** (1,7 г, 5,02 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) при 30°C добавляли HCl/MeOH (4 М, 3,77 мл, 3 экв.) по каплям и смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч. К смеси добавляли порошок Na₂CO₃ (2 г), а затем смесь разбавляли EA (20 мл) и затем фильтровали с удалением твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **131-6** (1,10 г, 4,69 ммоль, 93,5% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии.

(R)-бензил-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00468] К раствору соединения **131-6а** (300 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.), соединения **131-6** (266,7 мг, 1,14 ммоль, 1,2 экв.) и HATU (468,9 мг, 1,23 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) при 30°C добавляли TEA (288,0 мг, 2,85 ммоль, 0,40 мл, 3 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~60% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 30 мл/мин) с получением соединения **7** (450 мг, 0,80 ммоль, 84,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,994 мин, масс. расчет. для C₃₁H₂₇F₃N₂O₃ 532,20, m/z получено 533,1 [M+H]⁺.

(R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

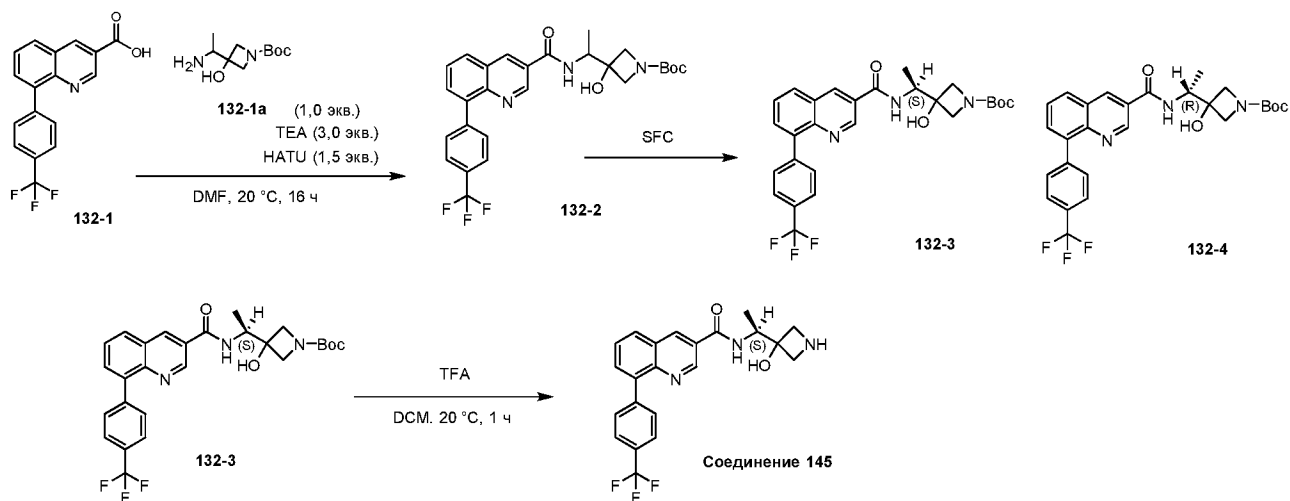
[00469] К раствору соединения **131-7** (400 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (1,05 г, 7,51 ммоль, 1,16 мл, 25% раствор, 10 экв.) в EtOH (10 мл) при 30°C добавляли Pd/C (79,9 мг, 75,1 мкмоль, 10%, 0,1 экв.) и смесь продували и дегазировали H₂ 3 раза и затем перемешивали при 30°C в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением Pd/C и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **131-8** (290 мг, 0,68 ммоль, 91,1% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии. LCMS (ESI): RT = 0,756

мин, масс. расчит. для $C_{23}H_{21}F_3N_2O$ 398,16, m/z получено 399,0 $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00470] К раствору соединения **131-8** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (52,0 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) в ACN (3 мл) при 30°C добавляли соединение **131-8a** (23,9 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением твердого вещества и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением соединения **144** (31,8 мг, 64,7 мкмоль, 51,5% выход, HCl) в виде белого твердого вещества (гигроскопический). LCMS (ESI): RT = 0,792 мин, масс. расчит. для $C_{25}H_{24}F_4N_2O$ 444,18, m/z получено 445,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,9, 8,9$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,59 (dd, $J = 1,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,80 - 4,76 (m, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,23 - 3,93 (m, 4H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 3,05 - 3,04 (m, 1H), 1,19 (br d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 132: N-[(1S)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 145)



трет-бутил-3-гидрокси-3-(1-(8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00471] К раствору соединения **132-1** (90,0 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и HATU (161,8 мг, 0,43 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли соединение **132-1a** (61,4 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (86,1 мг, 0,85 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA

(20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл×2) и соевым раствором (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~75% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 20 мл/мин) с получением соединения **132-2** (82,0 мг, 0,14 ммоль, 49,9% выход) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,910 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₈F₃N₃O₄ 515,20, m/z получено 516,1 [M+H]⁺.

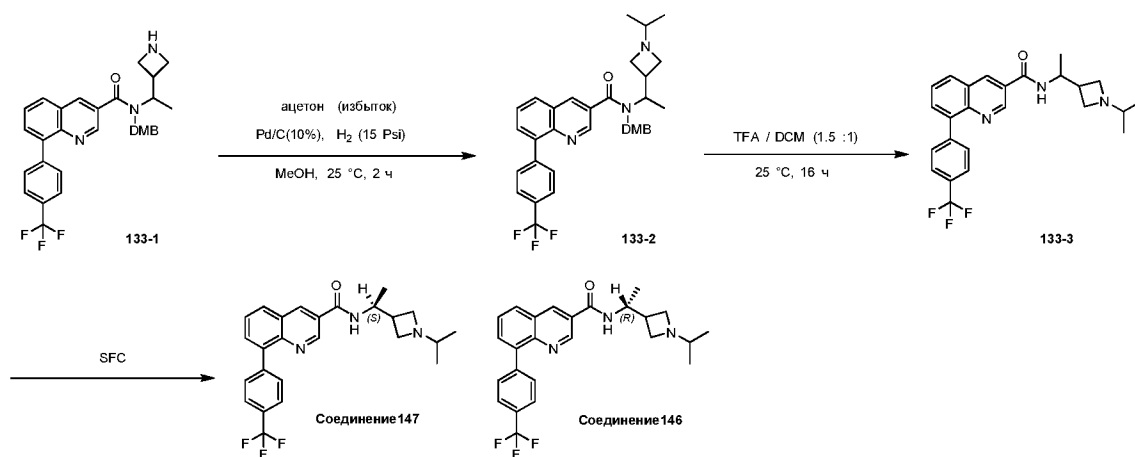
(S)-трет-бутил-3-гидрокси-3-(1-(8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00472] Соединение **132-2** (82,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) очищали методом SFC: (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 30%-30%, мин) с получением соединения **132-3** (38,0 мг, 72 мкмоль, 45,5% выход) и соединения **132-4** (40,0 мг, 57 мкмоль, 35,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,908 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₈F₃N₃O₄ 515,20, m/z получено 516,1 [M+H]⁺.

N-[(1S)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00473] К раствору соединения **132-3** (38,0 мг, 73,7 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,6 мл) при 20°C добавляли TFA (0,50 мг, 4,42 мкмоль, 3,27e-1 мкл, 0,06 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который подщелачивали NH₃.H₂O до значения pH 9. Остаток очищали методом преп.-HPLC : (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 32%-62%, 11 мин) с получением соединения **145** (9,8 мг, 23,7 мкмоль, 32,1% выход) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,738 мин, масса расчит. для C₂₂H₂₀F₃N₃O₂ 415,15, m/z получено 416,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (brd, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 5H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,22 (brd, J = 8,5 Гц, 1H), 4,71 (brs, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 3,96 - 3,56 (m, 4H), 1,30 (br d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 133: **N-[(1R)-1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 146) и N-[(1S)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 147)**



***N*-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-*N*-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид**

[00474] К раствору соединения **133-1** (0,1 г, 0,18 ммоль, 1 экв.) и ацетона (105,7 мг, 1,81 ммоль, 10 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **133-2** (90 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,944 мин, масса расчит. для C₃₄H₃₆F₃N₃O₃ 591,27 m/z получено 592,2 [M+H]⁺.

***N*-[1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид**

[00475] К раствору соединения **133-2** (170 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (5,1 г, 44,76 ммоль, 3,31 мл, 155,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением соединения **3** (60 мг, 47,3% выход) в виде белого твердого вещества.

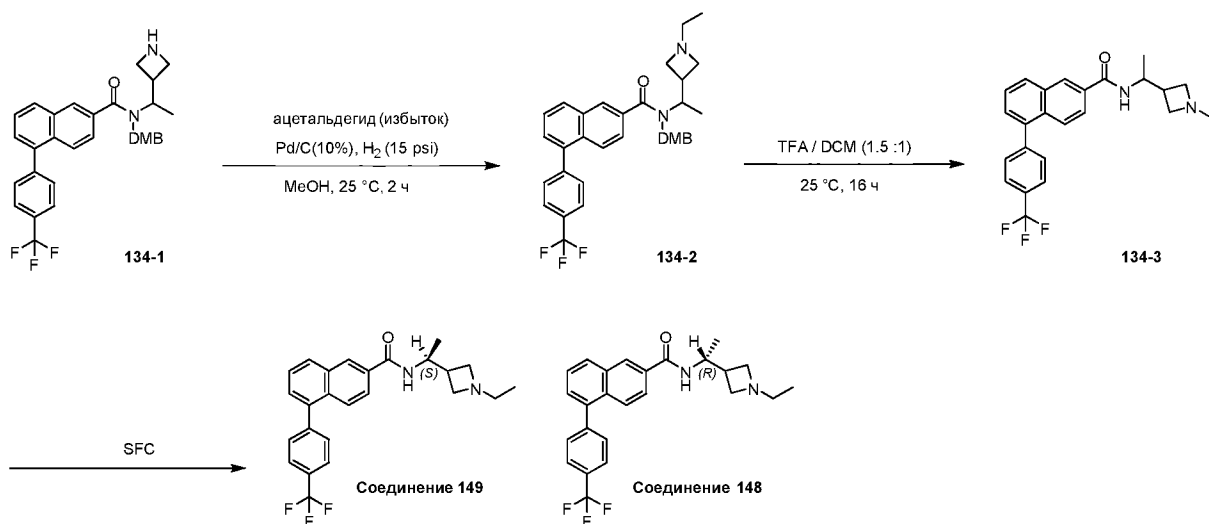
LCMS (ESI): RT = 0,842 мин, масса расчит. для C₂₅H₂₆F₃N₃O 441,20 m/z получено 442,1[M+H]⁺.

***N*-[(1*R*)-1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 146) и *N*-[(1*S*)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 147)**

[00476] Соединение **133-3** (60 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 25% - 25%, мин) с получением соединения **147** (3,7 мг, 8,3 мкмоль, 6,1% выход)

и соединения **146** (4,4 мг, 9,8 мкмоль, 7,2% выход) в виде двух белых твердых веществ. Соединение **147** LCMS (ESI): RT = 0,853 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₆F₃N₃O 441,20 m/z получено 442,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 1,3, 7,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 5H), 4,49 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,02 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Соединение **146** LCMS (ESI): RT = 0,856 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₆F₃N₃O 441,20 m/z получено 442,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 1,3, 8,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 1,4, 7,1 Гц, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 3H), 4,62 (s, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 1H), 3,68 (q, J = 8,4 Гц, 2H), 3,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,02 (dd, J = 3,3, 6,3 Гц, 6H).

Пример 134: *N*-[(1*R*)-1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение **148**) и *N*-[(1*S*)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение **149**)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-*N*-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00477] К раствору соединения **134-1** (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли ацетальдегид (150,3 мг, 3,4 ммоль, 0,19 мл, 12,48 экв.) и Pd/C (150 мг, 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **134-2** (160 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,946 мин, масса рассчит. для C₃₄H₃₅F₃N₂O₃ 576,26 m/z получено 577,2 [M+H]⁺.

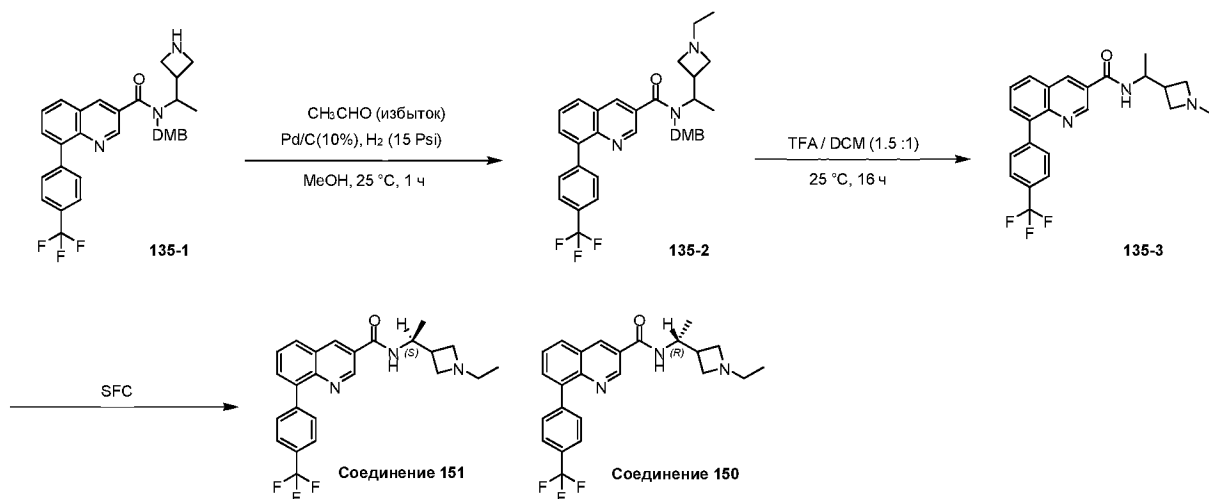
***N*-[1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00478] К раствору соединения **134-2** (200 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (6,16 г, 54,03 ммоль, 4 мл, 155,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 22% - 52%, 9,5 мин) с получением соединения **134-3** (40 мг, 93 мкмоль, 27,04% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,873 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₅F₃N₂O 426,19 m/z получено 427,1 [M+H]⁺.

***N*-[(1R)-1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 148) и *N*-[(1S)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 149)**

[00479] Соединение **134-3** (40 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 25% - 25%, мин) с получением соединения **149** (6,6 мг, 15,4 мкмоль, 16,5% выход) LCMS (ESI): RT = 0,785 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₅F₃N₂O 426,19 m/z получено 427,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,67 (td, *J* = 3,5, 8,0 Гц, 3H), 7,58 (dd, *J* = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,33 - 3,94 (m, 4H), 3,25 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,11 (секстет, *J* = 8,4 Гц, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H) и соединения **148** (8,3 мг, 19,5 мкмоль, 20,8% выход) LCMS (ESI): RT = 0,895 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₅F₃N₂O 426,19 m/z получено 427,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 4H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (dd, *J* = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 2,92 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,51 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 135: ***N*-[(1R)-1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 150) и *N*-[(1S)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 151)**



***N*-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-*N*-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид**

[00480] К раствору соединения **135-1** (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%), H_2 и ацетальдегид (60,1 мг, 1,3 ммоль, 76,5 мкл, 5 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI): RT = 0,920 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 577,26 m/z получено 578,1[M+H]⁺.

***N*-[1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид**

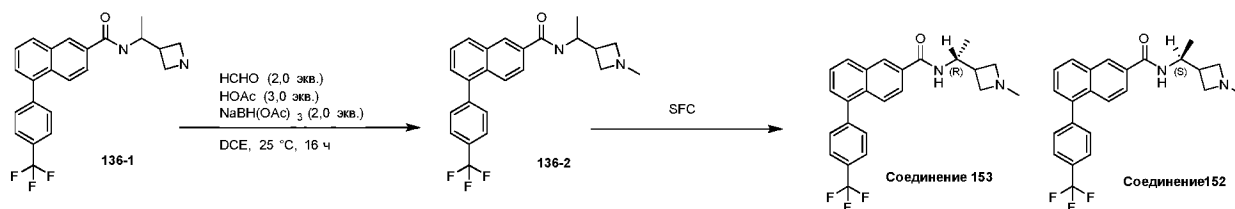
[00481] К раствору соединения **135-2** (160 мг, 0,27 моль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (4,81 г, 42,17 ммоль, 3,12 мл, 152,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением соединения **135-3** (40 мг, 93,58 мкмоль, 33,78% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,842 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 427,19 m/z получено 728,1 [M+H]⁺.

***N*-[(1*R*)-1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 150) и *N*-[(1*S*)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 151)**

[00482] Соединение **135-3** (40 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAKAD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; В%: 25%-25%, мин) с получением соединения **151** (10,2 мг, 23,8 мкмоль, 25,5% выход) и

соединения 150 (13,1 мг, 30,7 мкмоль, 32,9% выход) в виде двух белых твердых веществ. Соединение **151** LCMS (ESI): RT = 0,761 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₄F₃N₃O 427,19 m/z получено 428,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 1,1, 8,2 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 1,3, 7,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 2,97 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,98 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Соединение **150** LCMS (ESI): RT = 0,759 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₄F₃N₃O 427,19 m/z получено 428,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 1,1, 8,2 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 1,4, 7,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 4,33 - 3,68 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 136: N-[(1S)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 152) и N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 153)



N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

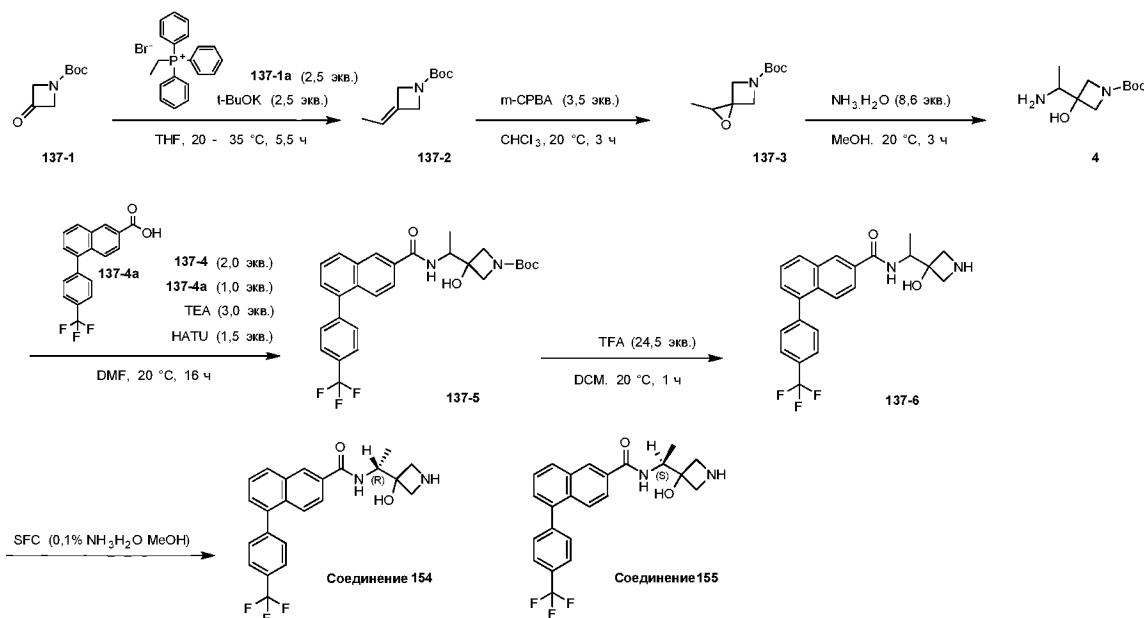
[00483] К раствору соединения **136-1** (150 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) и HCHO (61,1 мг, 0,75 ммоль, 56,1 мкл, 2 экв.) в DCE (3 мл) добавляли HOAc (67,8 мг, 1,13 ммоль, 64,6 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли NaBH(OAc)₃ (159,6 мг, 0,75 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и значение pH смеси нейтрализовали до 9~10 водн. NaOH (2 M). Водную фазу экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~30%) с получением 106 мг неочищенного продукта. И неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 25%-55%, 11,5 мин) с получением соединения **136-2** (32 мг, 77,6 мкмоль, 20,6% выход) в виде белого твердого вещества.

N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-

карбоксамид (соединение 153) и N-[(1S)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 152)

[00484] Соединение N-[1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 72,7 мкмоль, 1 экв.) отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; B%: 35%-35%, мин) с получением **соединения 153** (5,4 мг, 12,7 мкмоль, 17,5% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,787 мин, масса расчит. для C₂₄H₂₃F₃N₂O 412,18, m/z получено 413,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 4H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,1, 7,1 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 - 3,88 (m, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 3H) и **соединения 152** (5,2 мг, 12,5 мкмоль, 17,2% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,794 мин, масса расчит. для C₂₄H₂₃F₃N₂O 412,18, m/z получено 413,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 4H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 1,1, 7,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 137: (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 154) и (S)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 155)



трет-бутил-3-этилиденазетидин-1-карбоксилат

[00485] Раствор соединения **137-1a** (3,25 г, 8,76 ммоль, 2,5 экв.) и трет-БуОК (983,2 мг, 8,76 ммоль, 2,5 экв.) в THF (10 мл) при 20°C продували и дегазировали N₂, а затем

перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем соединение **137-1** (600,0 мг, 3,50 ммоль, 1 экв.) добавляли к реакционной смеси при 20°C и продували и дегазировали N₂, а затем перемешивали при 35°C в течение 4,5 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл×2) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~20% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 35 мл/мин) с получением соединения **137-2** (288,0 мг, 1,57 ммоль, 44,8% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,37 - 5,28 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 4H), 1,56 - 1,53 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

трет-бутил-2-метил-1-окса-5-азаспиро[2,3]гексан-5-карбоксилат

[00486] К раствору соединения **137-2** (150,0 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) при 20°C добавляли *m*-CPBA (581,7 мг, 2,86 ммоль, 85%, 3,5 экв.), а затем перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли Na₂SO₃ (4 мл) и DCM (50 мл), а затем промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (14 мл×4). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл×2) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **137-3** (174,0 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,19 - 4,08 (m, 4H), 3,10 (q, *J* = 5,3 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (d, *J* = 5,3 Гц, 3H).

трет-бутил-3-(1-аминоэтил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

[00487] К раствору соединения **137-3** (150,0 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) при 20°C добавляли NH₃·H₂O (910,0 мг, 6,49 ммоль, 1 мл, 25% раствор, 8,6 экв.), а затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **137-4** (130,0 мг, 0,60 ммоль, 79,8% выход) в виде белого твердого вещества.

трет-бутил-2-метил-1-окса-5-азаспиро[2,3]гексан-5-карбоксилат

[00488] К раствору соединения **137-4a** (95,1 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) и HATU (171,4 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли соединение **137-4** (130,0 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.) и TEA (91,2 мг, 0,90 ммоль, 0,13 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 8,5 мин) с получением соединения **137-5** (27,0 мг, 50 мкмоль, 16,7% выход) в виде белого твердого

вещества. LCMS (ESI): RT = 0,955 мин, масс. расчит. для $C_{28}H_{29}F_3N_2O_4$ 514,21, m/z получено 515,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,79 (brd, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 6,58 (brs, 1H), 4,43 (brs, 1H), 4,05 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,98 (brd, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,85 (brd, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (brd, $J = 6,5$ Гц, 3H).

***N*-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид**

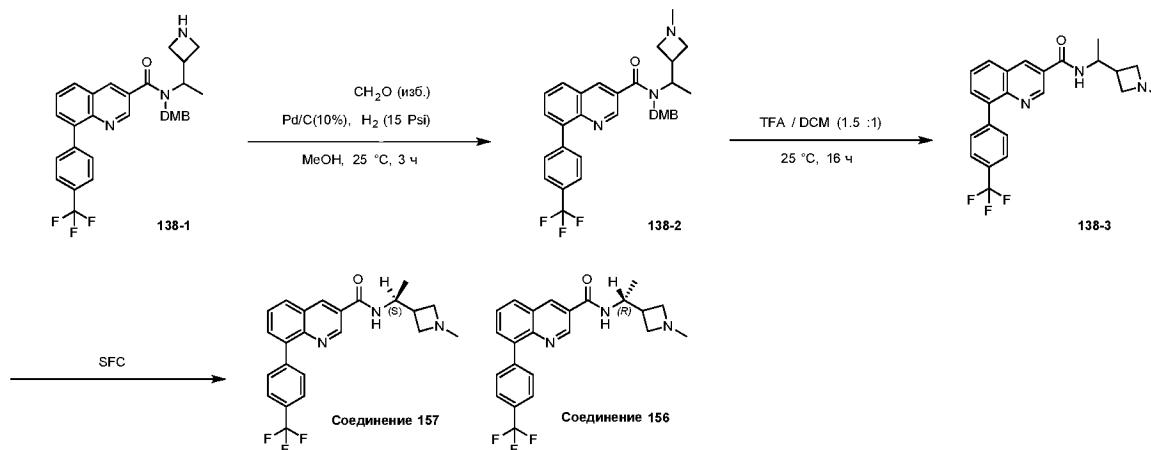
[00489] К раствору соединения **137-5** (17,0 мг, 33. мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,6 мл) при 20°C добавляли TFA (92,4 мг, 0,81 ммоль, 60 мкл, 24,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь объединяли с ES10388-363. Реакцию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 11 мин) с получением соединения **137-6** (22,0 мг, 51 мкмоль, 77,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,773 мин, масс. расчит. для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 414,16, m/z получено 415,0 $[M+H]^+$.

(S)-*N*-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 155) и (R)-*N*-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 154)

[00490] Соединение **137-6** (20,0 мг, 48,26 мкмоль, 1 экв.) отделяли методом SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O МЕОН]; В%: 50%-50%, мин) с получением 6 мг пробы и 5 мг пробы. 6 мг пробы очищали методом преп.-HPLC: (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 11 мин) с получением соединения **154** (2,7 мг, 6 мкмоль, 12,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,771 мин, масс. расчит. для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 414,16, m/z получено 415,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (brd, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 3H), 7,50 (brd, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,95 (brd, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 3,61 (brdd, $J = 8,8, 16,2$ Гц, 2H), 1,33 (brd, $J = 6,5$ Гц, 3H). 5 мг пробы очищали методом преп.-HPLC: (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм× 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 11 мин) с получением соединения **155** (1,5 мг, 4 мкмоль, 7,5% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,774 мин, масс. расчит. для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 414,16, m/z получено 415,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,99 (brd, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 3H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 6,93 (brd, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 1,34 (brd,

$J = 6,6$ Гц, 3H).

Пример 138: *N*-[(1*R*)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 156) и *N*-[(1*S*)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 157)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-*N*-[1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00491] К раствору соединения **138-1** (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%) и формальдегид (4,90 г, 60,44 ммоль, 4,50 мл, 221,4 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат: метанол = 100/1 - 1/2) с получением соединения **138-2** (70 мг, 0,12 ммоль, 45,5% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,839 мин, масса рассчит. для C₃₂H₃₂F₃N₃O₃ 563,24 m/z получено 564,1 [M+H]⁺.

N-[1-(1-Метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

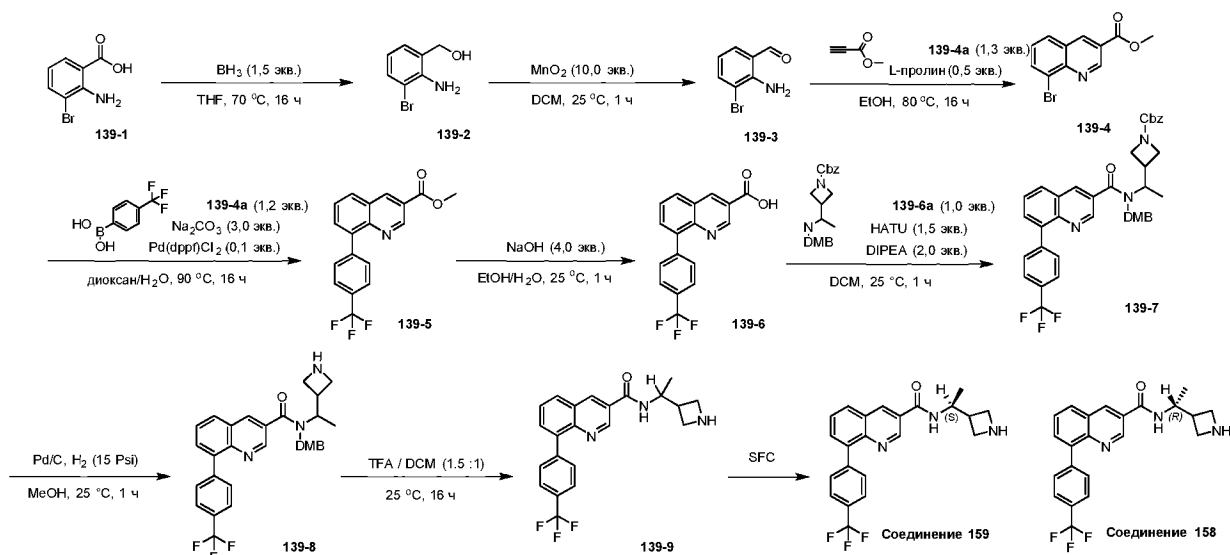
[00492] К раствору соединения **138-2** (70 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (2,16 г, 18,91 ммоль, 1,40 мл, 152,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) -ACN]; B%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением соединения **138-3** (20 мг, 48,3 мкмоль, 38,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,825 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₂F₃N₃O 413,17 m/z получено 414,1 [M+H]⁺.

N-[(1*S*)-1-(1-Метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-

карбоксамид (соединение 157) и *N*-[(1*R*)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 156)

[00493] Соединение **138-3** (30 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 25%-25%, мин) с получением соединения **157** (6,5 мг, 15,4 мкмоль, 21,3% выход) и соединения **156** (10,8 мг, 25,2 мкмоль, 34,7% выход) в виде двух белых твердых веществ. Соединение **157** LCMS (ESI): RT = 0,824 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₂F₃N₃O 413,17 m/z получено 414,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,22 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,1, 8,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,01 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). Соединение **156** LCMS (ESI): RT = 0,830 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₂F₃N₃O 413,17 m/z получено 414,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,20 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 4,46 - 4,27 (m, 1H), 3,62 (q, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,27 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,16 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 139: *N*-[(1*R*)-1-(Азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 158) и *N*-[(1*S*)-1-(азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 159)



(2-Амино-3-бромфенил)метанол

[00494] К раствору соединения **139-1** (1,2 г, 5,55 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли ВН₃. THF (1 М, 8,33 мл, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 1/1) с получением соединения **139-2** (1,1 г, 5,44 ммоль, 98% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,699 мин, масса рассчит. для $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$ 200,98 m/z получено 203,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Амино-3-бромбензальдегид

[00495] К раствору соединения **139-2** (1,10 г, 5,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли MnO_2 (4,73 г, 54,44 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **139-3** (1 г, неочищенное) в виде черного масла.

Метил-8-бромхинолин-3-карбоксилат

[00496] К раствору соединения **139-3** (1,0 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли L-пролин (287,7 мг, 2,50 ммоль, 0,5 экв.) и соединение **139-3a** (546,3 мг, 6,5 ммоль, 0,54 мл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 100/1 - 3/1) с получением соединения **139-4** (1,2 г, 4,51 ммоль, 90% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Метил-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксилат

[00497] К раствору метильного соединения **139-4** (0,7 г, 2,63 ммоль, 1 экв.) в диоксане (8 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (192,4 мг, 0,26 ммоль, 0,1 экв.), соединение **139-4a** (599,5 мг, 3,16 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (836,4 мг, 7,89 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 5/1) с получением метильного соединения **139-5** (800 мг, 2,25 ммоль, 85,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =1,029 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ 331,08, m/z получено 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-[4-(Трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота

[00498] К раствору соединения **139-5** (800 мг, 2,41 ммоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли раствор NaOH (386,3 мг, 9,66 ммоль, 4,0 экв.) в H_2O (3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Значение pH реакционной смеси доводили при помощи HCl (2 M) до 4 ~ 5. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением MeOH, затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии

без дополнительной очистки. Соединение **139-6** (750 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

Бензил-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00499] К раствору соединения **139-6** (0,6 г, 1,89 ммоль, 1 экв.) в DCM (6 мл) добавляли HATU (1,08 г, 2,84 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (488,8 мг, 3,78 ммоль, 0,65 мл, 2,0 экв.) и соединение **139-6a** (799,8 мг, 2,08 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 1/1) с получением соединения **139-7** (1,2 г, 1,56 ммоль, 82,6% выход) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 1,096 мин, масса рассчит. для C₃₉H₃₆F₃N₃O₅ 683,26 m/z получено 684,1 [M+H]⁺.

N-[1-(Азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида

[00500] К раствору соединения **139-7** (0,7 г, 1,0 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **139-8** (540 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,903 мин, масса рассчит. для C₃₁H₃₀F₃N₃O₃ 549,22 m/z получено 550,1 [M+H]⁺.

N-[1-(Азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида

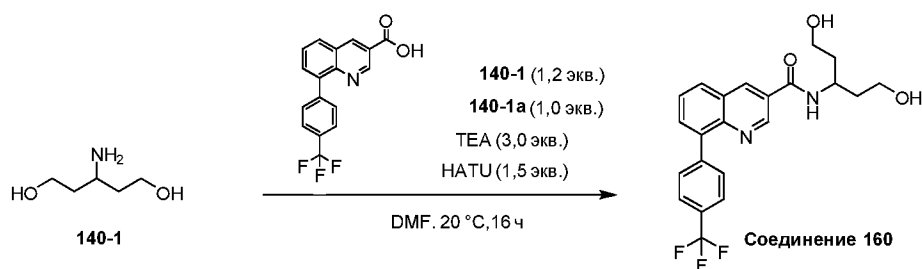
[00501] К раствору соединения **139-8** (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (10,27 г, 90,04 ммоль, 6,67 мл, 247,4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; V%: 20% - 50%, 8,5 мин) с получением соединения **139-9** (30 мг, 75,11 мкмоль, 20,64% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,820 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃N₃O 399,16 m/z получено 400,1 [M+H]⁺.

N-[(1R)-1-(Азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (соединение 158) и N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (соединение 159)

[00502] Соединение **139-9** (40 мг) очищали методом преп.-SFC (колонка:

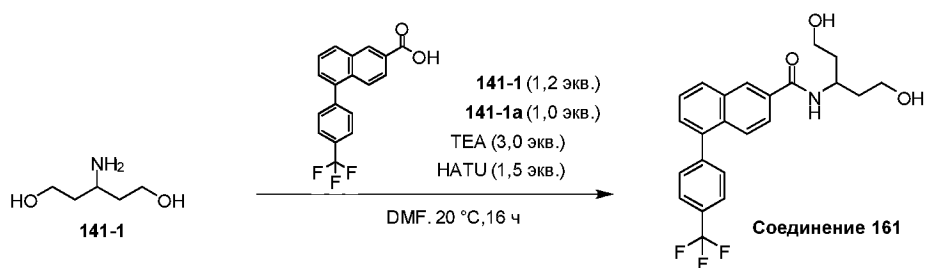
DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 40% - 40%, мин) с получением соединения **159** (4,0 мг, 10,1 мкмоль, 10,1% выход) и соединения **158** (4,1 мг, 10,2 мкмоль, 10,2% выход) в виде двух белых твердых веществ. Соединение **159** LCMS (ESI): RT = 0,826 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃N₃O 399,16 m/z получено 400,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 - 9,18 (m, 1H), 8,81 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 1,1, 8,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 1,3, 7,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 3H), 3,60 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Гц, 3H). Соединение **158** LCMS (ESI): RT = 0,824 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃N₃O 399,16 m/z получено 400,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 1,1, 8,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,77 (m, 3H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,75 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 140: N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 160)



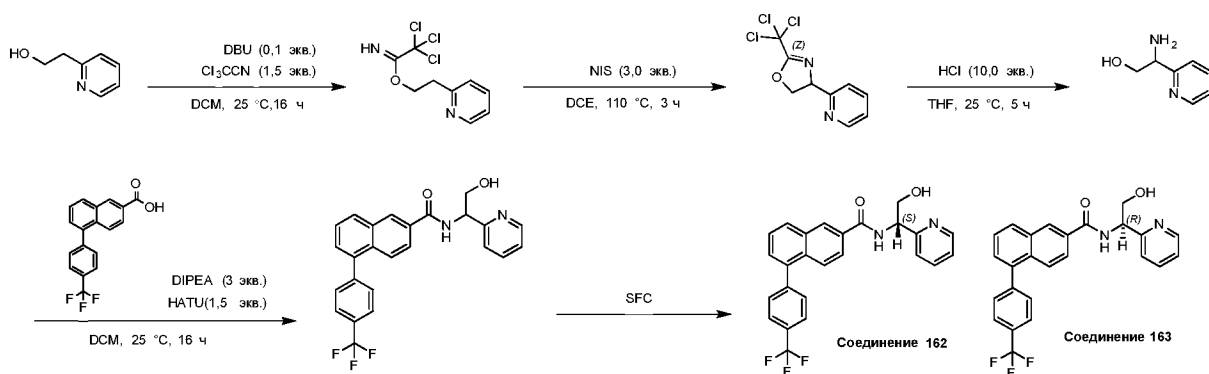
[00503] К раствору соединения **140-1a** (30,0 мг, 95 мкмоль, 1 экв.) и HATU (53,9 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли соединение **140-1** (13,5 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (28,7 мг, 0,28 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 100×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением соединения **160** (3,9 мг, 9 мкмоль, 9,6% выход) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT = 0,841 мин, масс. рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O₃ 418,15, m/z получено 419,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (q, J = 2,2 Гц, 2H), 8,34 (dd, J = 1,3, 8,3 Гц, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,43 (tt, J = 4,7, 9,0 Гц, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 1,98 - 1,82 (m, 4H).

Пример 141: N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 161)



[00504] К раствору соединения **141-1a** (120,0 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) и HATU (216,4 мг, 0,57 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли соединение **141-1** (54,3 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (115,2 мг, 1,14 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 8,5 мин) с получением соединения **161** (10,2 мг, 24 мкмоль, 6,4% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,886 мин, масс. расчит. для C₂₃H₂₂F₃NO₃ 417,16, m/z получено 418,0 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 4,40 (tt, J = 4,6, 9,0 Гц, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 4H), 1,97 - 1,81 (m, 4H).

Пример 142: N-[(1S)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 162) и N-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 163)



2-(2-пиридил)этил-2,2,2-трихлорэтанамидат

[00505] Смесь 2-(2-пиридил)этанола (200 мг, 1,62 ммоль, 0,18 мл, 1 экв.), 2,2,2-трихлорацетонитрила (351,7 мг, 2,44 ммоль, 0,24 мл, 1,5 экв.) и DBU (24,7 мг, 0,16 ммоль, 24,4 мкл, 0,1 экв.) в DCM (16 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной

хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1/1). Соединение 2-(2-пиридил)этил-2,2,2-трихлорэтанимидат (300 мг, 1,12 ммоль, 69,0% выход) получали в виде желтого масла.

4-(2-пиридил)-2-(трихлорметил)-4,5-дигидрооксазол

[00506] Смесь 2-(2-пиридил)этил-2,2,2-трихлорэтанимидата (200 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.) и NIS (504,5 мг, 2,24 ммоль, 3 экв.) в DCE (5 мл) в стеклянном сосуде (продутом N₂, закупоренном пробкой PTFE) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-амино-2-(2-пиридил)этанол

[00507] HCl (12 M, 0,62 мл, 10 экв.) добавляли к смеси 4-(2-пиридил)-2-(трихлорметил)-4,5-дигидрооксазола (198 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 2-амино-2-(2-пиридил)этанол (100 мг, неочищенный, HCl) получали в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

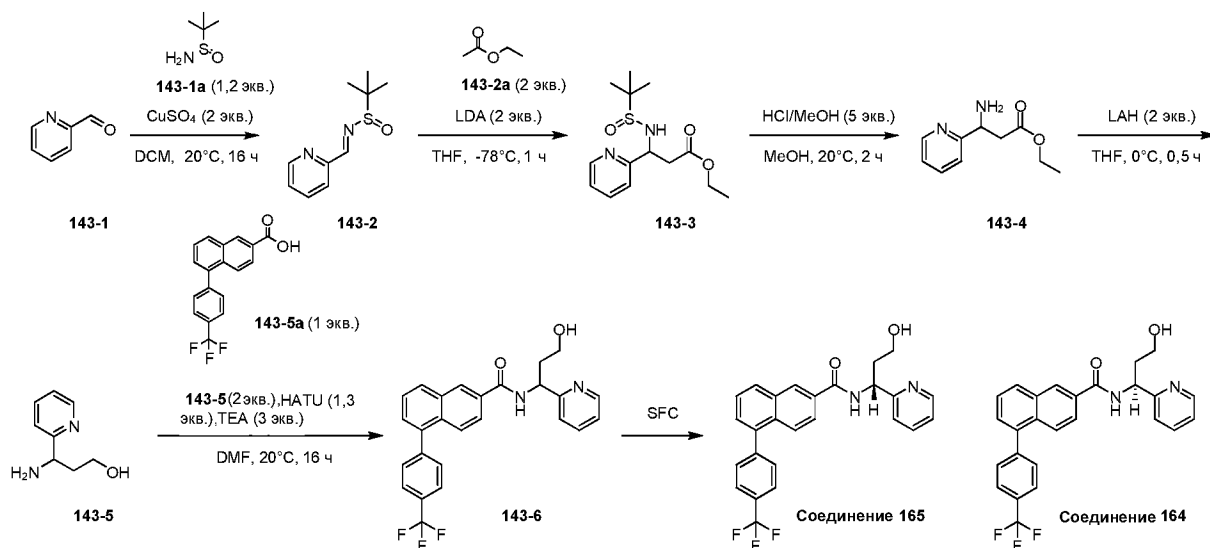
[00508] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), 2-амино-2-(2-пиридил)этанола (66,2 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв., HCl), DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) и HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 28%-58%, 8,5 мин). Соединение N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (80 мг, 0,18 ммоль, 57,4% выход) получали в виде коричневого твердого вещества.

N-[(1S)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 162) и N-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 163)

[00509] Рацемическое соединение N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (80 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; B%: 35%-35%, мин). Соединение **163** (12,2 мг, 27,8

мкмоль, 15,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,857 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$ 436,43 m/z получено 437,0[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 5,41 - 5,49 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,51 (dd, J = 7,13, 1,00 Гц, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 4 H) 7,75 - 7,91 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,88 - 7,93 (m, 1 H) 8,02 (d, J = 8,13 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J = 6,88 Гц, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,59 (br d, J = 4,63 Гц, 1 H). Соединение **162** (14,2 мг, 32,2 мкмоль, 17,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,857 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$ 436,43 m/z получено 437,0[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 5,41 - 5,46 (m, 1 H) 7,32 (dd, J = 6,57, 5,07 Гц, 1 H) 7,49 - 7,58 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 4 H) 7,75 - 7,83 (m, 3 H) 7,88 (s, 2 H) 8,01 (d, J = 7,88 Гц, 1 H) 8,07 (br d, J = 7,38 Гц, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 4,25 Гц, 1 H).

Пример 143: (*S*)-*N*-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **164**) и (*R*)-*N*-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **165**)



(*E*)-2-метил-*N*-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид

[00510] К раствору соединения **143-1** (3 г, 28,01 ммоль, 1 экв.) и соединения **143-1a** (4,07 г, 33,61 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (56 мл) при 20°C добавляли CuSO₄ (8,94 г, 56,02 ммоль, 8,60 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением твердого вещества и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **143-**

2 (4,32 г, 20,54 ммоль, 73,3% выход) в виде желтого масла, которое использовали сразу на следующей стадии. LCMS (ESI): RT = 0,640 мин, масс. расчет. для C₁₀H₁₄N₂OS 210,08, m/z получено 210,9 [M+H]⁺.

этил-3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат

[00511] К раствору соединения **143-2a** (838,8 мг, 9,52 ммоль, 0,93 мл, 2 экв.) в THF (5 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2 М, 4,76 мл, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. А затем раствор соединения **143-2** (1 г, 4,76 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли в вышеуказанную смесь при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл), а затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~20% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 30 мл/мин) с получением соединения **143-3** (1,2 г, 3,98 ммоль, 83,6% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,708 мин, масс. расчет. для C₁₄H₂₂N₂O₃S 298,14, m/z получено 298,9 [M+H]⁺.

этил-3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноат

[00512] К раствору соединения **143-3** (300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) при 20°C добавляли HCl/MeOH (4 М, 1,26 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **143-4** (195 мг, 1,00 ммоль, 99,9% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол

[00513] К раствору соединения **143-4** (195 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) при 0°C добавляли ЛАН (76,2 мг, 2,01 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (0,08 мл), затем 2 н NaOH (0,1 мл), а затем водой (0,24 мл), и затем разбавляли EA (20 мл). Полученную смесь сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали с удалением твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **143-5** (150 мг, 0,99 ммоль, 98,2% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии.

N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

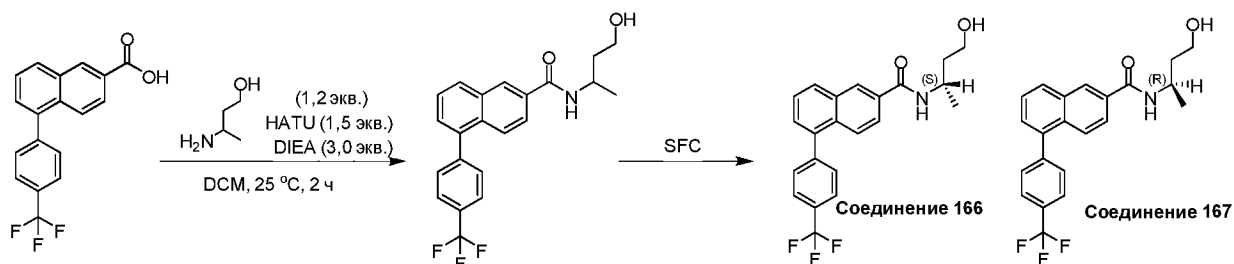
[00514] К раствору соединения **143-5a** (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.), соединения **143-5** (144,4 мг, 0,95 ммоль, 2 экв.) и NATU (234,4 мг, 0,62 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (2 мл)

при 20°C добавляли TEA (144,0 мг, 1,42 ммоль, 0,20 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 35%-75%, 9,5 мин) с получением соединения **143-6** (130 мг, 0,29 ммоль, 60,9% выход) в виде бесцветного масла.

(S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 164) и (R)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 165)

[00515] Пробу соединения **143-6** (80 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 55%-55%, мин) с получением соединения **165** (31,7 мг, 70,5 мкмоль, 39,7% выход) в виде белого твердого вещества и **соединения 164** (30,8 мг, 68,4 мкмоль, 38,5% выход) в виде белого твердого вещества. Соединение **165** LCMS (ESI): RT = 0,796 мин, масс. расчит. для C₂₆H₂₁F₃N₂O₂ 450,16, m/z получено 450,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 - 8,48 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 - 7,79 (m, 5H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,4, 16,8 Гц, 2H), 7,32 (dd, J = 5,4, 7,0 Гц, 1H), 5,42 (dd, J = 5,9, 8,4 Гц, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 2H). Соединение **164** LCMS (ESI): RT = 0,799 мин, масс. расчит. для C₂₆H₂₁F₃N₂O₂ 450,16, m/z получено 451,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 - 8,51 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,79 (m, 5H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 1,0, 5,0, 7,5 Гц, 1H), 5,42 (dd, J = 5,9, 8,4 Гц, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 2,30 - 2,13 (m, 2H).

Пример 144: N-[(1S)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 166) и N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 167)



N-(3-гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

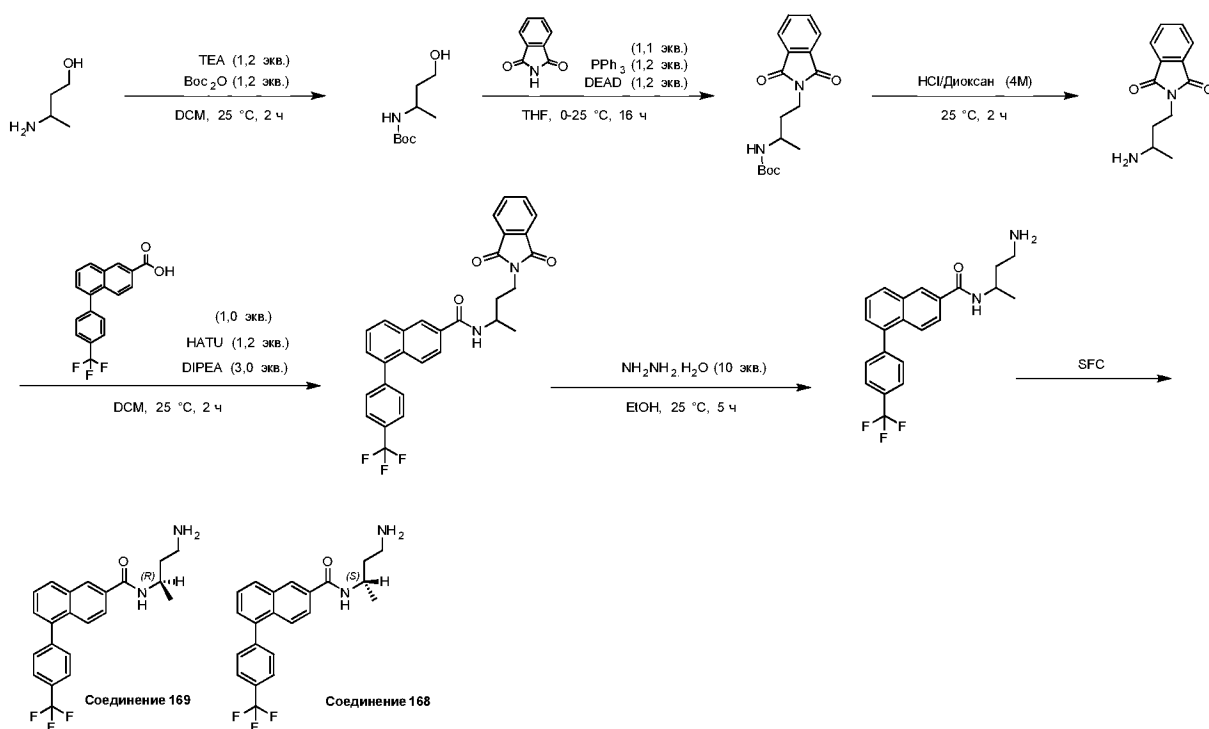
[00516] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), 3-аминобутан-1-ола (30,4 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.), HATU (162,3

мг, 0,42 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (110,3 мг, 0,85 ммоль, 0,14 мл, 3 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1/1). Соединение N-(3-гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (100 мг, 0,25 ммоль, 90,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-[(1S)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 166) и N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 167)

[00517] Рацемическое соединение N-(3-гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,23 ммоль) отделяли методом SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; B%: 35%-35%, мин). Соединение **167** (12,0 мг, 30,7 мкмоль, 13,2% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,923 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,39 m/z получено 388,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, *J* = 6,63 Гц, 3 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 4,47 (t, *J* = 5,07 Гц, 1 H) 7,59 (d, *J* = 6,50 Гц, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 3 H) 7,81 (d, *J* = 8,88 Гц, 1 H) 7,88 - 7,97 (m, 3 H) 8,12 (d, *J* = 8,25 Гц, 1 H) 8,43 (d, *J* = 8,13 Гц, 1 H) 8,54 (d, *J* = 1,25 Гц, 1 H). Соединение **166** (15,4 мг, 39,8 мкмоль, 17,14% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,927 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,39 m/z получено 338,0[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, *J* = 6,63 Гц, 3 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 3,49 (br t, *J* = 6,25 Гц, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,49 (br s, 1 H) 7,58 (d, *J* = 7,00 Гц, 1 H) 7,65 - 7,76 (m, 3 H) 7,80 (d, *J* = 8,88 Гц, 1 H) 7,88 - 7,95 (m, 3 H) 8,12 (d, *J* = 8,13 Гц, 1 H) 8,43 (d, *J* = 8,13 Гц, 1 H) 8,54 (d, *J* = 1,00 Гц, 1 H).

Пример 145: (S)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 168) и (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 169)



трет-бутил(4-гидроксибутан-2-ил)карбамат

[00518] К раствору 3-аминобутан-1-ола (300 мг, 3,37 ммоль, 1 экв.) и TEA (408 мг, 4,04 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (5 мл) добавляли Boc_2O (881 мг, 4,04 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 1:1) с получением *трет*-бутил(4-гидроксибутан-2-ил)карбамата (530 мг, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,42 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,64 (dd, $J = 2,9, 7,9$ Гц, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38 - 1,27 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

трет-бутил(4-(1,3-диоксииндолин-2-ил)бутан-2-ил)карбамат

[00519] К раствору *трет*-бутил-*N*-(3-гидрокси-1-метилпропил)карбамата (430 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.), изоиндолин-1,3-диола (367 мг, 2,50 ммоль, 1,1 экв.) и PPh_3 (715 мг, 2,73 ммоль, 1,2 экв.) в THF (5 мл) по каплям добавляли DEAD (474 мг, 2,73 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный

эфир: этилацетат = 1:0 - 2:1) с получением *трет*-бутил(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)карбамата (700 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

2-(3-Аминобутил)изоиндолин-1,3-дион

[00520] Раствор *трет*-бутил-*N*-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]карбамата (120 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.) в 4 М HCl/диоксане (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-аминобутил)изоиндолин-1,3-диона (85 мг, неочищенного, HCl) в виде белого твердого вещества.

***N*-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид**

[00521] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), 2-(3-аминобутил)изоиндолин-1,3-диона (80,5 мг, 0,31 ммоль, 1 экв., HCl) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 3 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (144,2 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 2:1) с получением *N*-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида (150 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

***N*-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид**

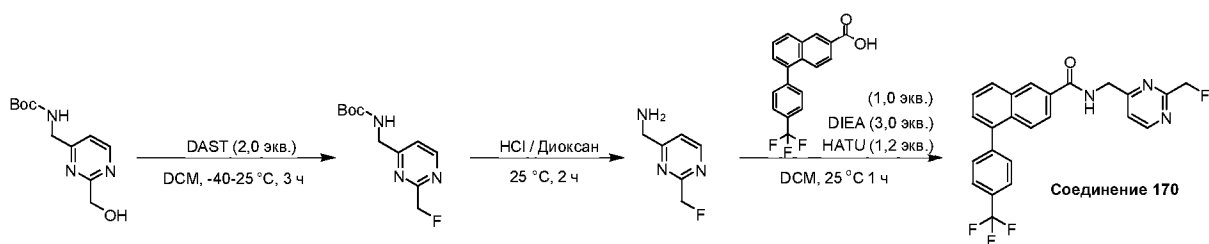
[00522] NH₂NH₂·H₂O (126,0 мг, 2,52 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору *N*-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (130 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в EtOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонокка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением *N*-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида (75 мг, 70% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,839 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O 368,16 m/z, получено 387,1 [M+H]⁺.

(S)-*N*-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 168) и (R)-*N*-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение

169)

[00523] *N*-(3-Амино-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (75 мг, 0,17 ммоль, 1 экв., HCl) отделяли методом SFC (колонка: Daicel ChiralPak IG (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; В%: 20%-20%, мин). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток повторно суспендировали в воде (10 мл) и АСN (1 мл), а затем полученную смесь лиофилизировали досуха с полным удалением остатка растворителя с получением соединения **169** (*R*)-*N*-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида (22,04 мг, 57 мкмоль, 32% выход) в виде светло-желтого твердого вещества и **соединения 168** (*S*)-*N*-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида (21,54 мг, 55 мкмоль, 31% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение **169** LCMS (ESI): RT = 0,845 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O 368,16 m/z, получено 387,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,60 - 8,52 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (br d, *J* = 8,0 Гц, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H). Соединение **168** LCMS (ESI): RT = 0,836 мин, масса рассчит. для C₂₂H₂₁F₃N₂O 368,16 m/z, получено 387,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,62 - 8,51 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Пример 146: *N*-((2-(фторметил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 170)



***трет*-бутил((2-(фторметил)пиримидин-4-ил)метил)карбамат**

[00524] К раствору *трет*-бутил-*N*-[[2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (20 мг, 83 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли *N*-этил-*N*-(трифторсульфанил)этанамин (26,9 мг, 0,16 ммоль, 2 экв.) при -40°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-TLC (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Соединение *трет*-бутил-*N*-[[2-(фторметил)пиримидин-4-

ил]метил]карбамат (8 мг, 33 мкмоль, 39,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

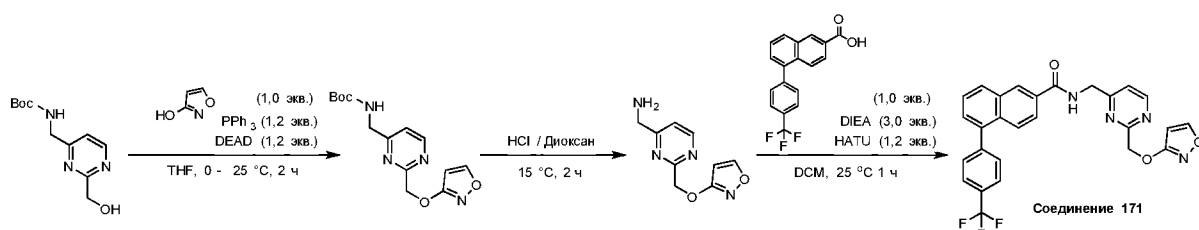
(2-(Фторметил)пиримидин-4-ил)метанами́н

[00525] Раствор *трет*-бутил-*N*-[[2-(фторметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (8 мг, 33 мкмоль, 1 экв.) в 4 М HCl/диоксане (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение [2-(фторметил)пиримидин-4-ил]метанами́н (5,8 мг, неочищенное, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

***N*-((2-(фторметил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафта́мид**

[00526] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (10 мг, 31 мкмоль, 1 экв.) и DIPEA (12,2 мг, 94 мкмоль, 3 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (14,4 мг, 38 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C через 15 мин. Затем добавляли [2-(фторметил)пиримидин-4-ил]метанами́н (5,6 мг, 31 мкмоль, 1 экв., HCl), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8,5 мин) с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение *N*-[[2-(фторметил)пиримидин-4-ил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (1,3 мг, 3,1 мкмоль, 9,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,935 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₇F₄N₃O 439,13 m/z, получено 440,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 5,60 - 5,46 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).

Пример 147: *N*-((2-(Изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафта́мид (соединение 171)



***трет*-бутил((2-((изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)карбамат**

[00527] DEAD (26,2 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) по каплям добавляли к раствору *трет*-бутил-*N*-[[2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (30,0 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), изоксазол-3-ола (12,8 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) и PPh₃ (39,4 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) в THF (1 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-TLC (этилацетат) с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение *трет*-бутил-*N*-[[2-(изоксазол-3-илоксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамат (15 мг, 41,6 мкмоль, 33,2% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

(2-((Изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метанами́н

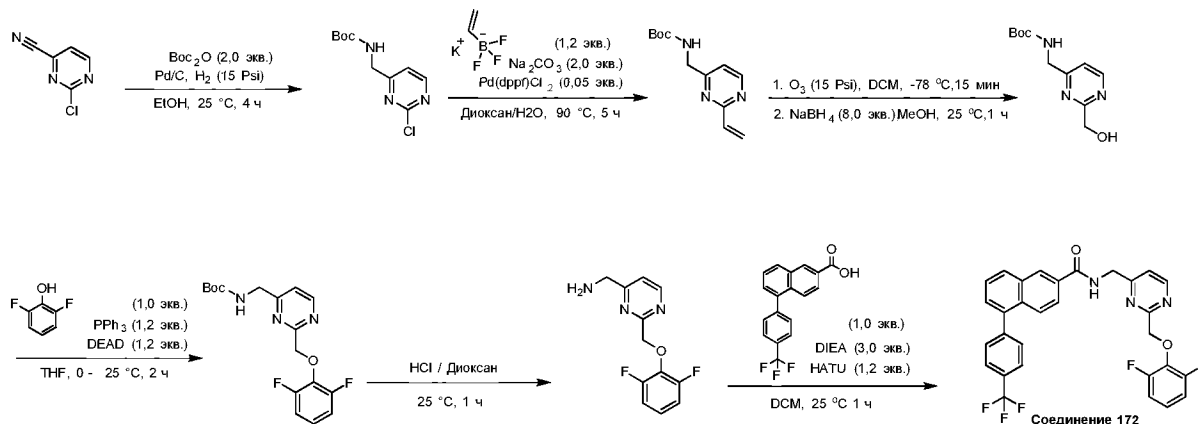
[00528] Смесь *трет*-бутил-*N*-[[2-(изоксазол-3-илоксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (15,0 мг, 49 мкмоль, 1 экв.) в 4 М HCl/диоксане (1 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение [2-(изоксазол-3-илоксиметил)пиримидин-4-ил]метанами́н (10 мг, 41 мкмоль, 84,1% выход, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

***N*-((2-((Изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафта́мид**

[00529] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (12,0 мг, 38 мкмоль, 1 экв.), [2-(изоксазол-3-илоксиметил)пиримидин-4-ил]метанамина (10,0 мг, 41 мкмоль, 1,1 экв., HCl) и DIPEA (14,7 мг, 0,11 ммоль, 3 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (17,3 мг, 45,5 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 40%-70%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (2,5 мг, 5 мкмоль, 13,1% выход). LCMS (ESI): RT = 0,951 мин, масса расчит. для C₂₇H₁₉F₃N₄O₃ 540,14 m/z, получено 505,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,59 -

7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,85 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H).

Пример 148: N-((2-((2,6-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 172)



трет-бутил((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00530] Раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонитрила (1 г, 7,17 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (3,13 г, 14,33 ммоль, 3,29 мл, 2 экв.) и Pd/C (200 мг, 10%) в EtOH (60 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунт./кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение трет-бутил-N-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]карбамат (630 мг, 2,15 ммоль, 29,9% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества

трет-бутил((2-винилпиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00531] К раствору трет-бутил-N-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]карбамата (700 мг, 2,87 ммоль, 1 экв.), трифтор(винил)бората калия (461,7 мг, 3,45 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (608,9 мг, 5,75 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (105,0 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение трет-бутил-N-[(2-винилпиримидин-4-

ил)метил]карбамат (530 мг, 2,25 ммоль, 78,4% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

трет-бутил((2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00532] Трет-бутил-N-[(2-винилпиримидин-4-ил)метил]карбамат (530 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (10 мл) и охлаждали до -78°C . Озон барботировали через раствор в течение 15 мин и реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C , поскольку продували N_2 . NaNH_4 (681,7 мг, 18,02 ммоль, 8 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 25°C . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 2:3) с получением указанного соединения. Соединение трет-бутил-N-[[2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамат (75 мг, 0,31 ммоль, 13,9% выход) получали в виде белого твердого вещества.

трет-бутил((2-((2,6-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00533] DEAD (26,2 мг, 0,15 ммоль, 27,3 мкл, 1,2 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-N-[[2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (30 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), 2,6-дифторфенол (16,3 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (39,4 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) в THF (1 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-TLC (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Соединение трет-бутил-N-[[2-[(2,6-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил]метил]карбамат (40 мг, 88,8 мкмоль, 70,8% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(2-((2,6-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)метанамин

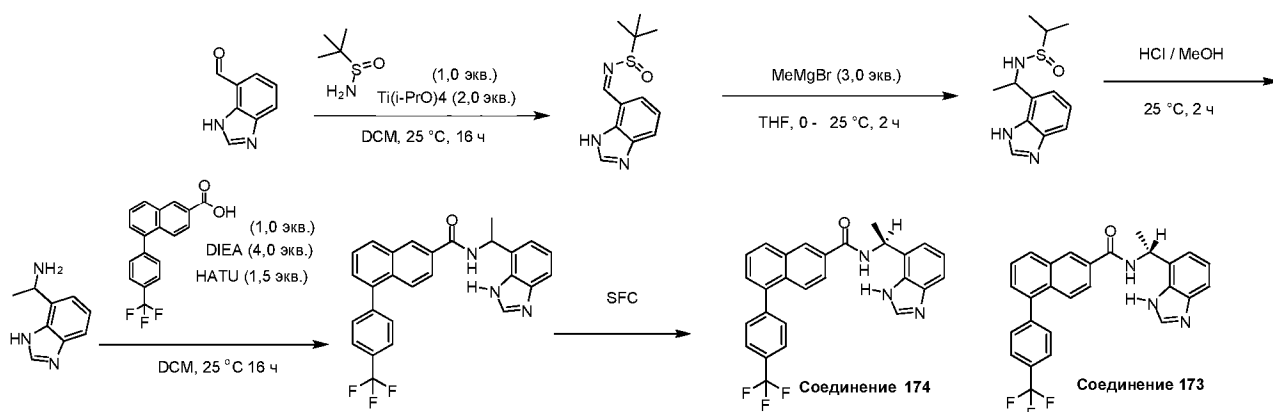
[00534] Смесь трет-бутил-N-[[2-[(2,6-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в 4 М HCl/диоксане (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение [2-[(2,6-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил]метанамин (32 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

N-((2-((2,6-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)

фенил)-2-нафтамид

[00535] К раствору N-метил-2-[5-[4-(трифторметил)фенил]-2-нафтил]этанамина (20 мг, 60,7 мкмоль, 1 экв.) и КОАс (11,9 мг, 0,12 ммоль, 2 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли карбонитрид. К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 94,8 мкмоль, 1 экв.), [2-[(2,6-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил]метанамина (30,0 мг, 0,10 ммоль, 1,1 экв., HCl) и DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 49,5 мкл, 3 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (43,2 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 56%-86%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (9,9 мг, 17,7 мкмоль, 18,7% выход). LCMS (ESI): RT =1,021 мин, масса рассчит. для C₃₀H₂₀F₅N₃O₂ 549,49 m/z, получено 550,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,70 (br t, J = 4,5 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,85 (d, J = 4,9 Гц, 2H).

Пример 149: N-[(1R)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 173) и N-[(1S)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 174)

**(NZ)-N-(3H-бензимидазол-4-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

[00536] Смесь 3H-бензимидазол-4-карбальдегида (50 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), Ti(изо-PrO)₄ (194,4 мг, 0,68 ммоль, 0,20 мл, 2 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (41,4 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную

смесь разбавляли H₂O (5 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 0/1, EA:MeOH = 1:1). Соединение (NZ)-N-(3H-бензимидазол-4-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (60 мг, 0,24 ммоль, 70,3% выход) получали в виде желтого масла.

N-[1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

[00537] К раствору (NE)-N-(3H-бензимидазол-4-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 0,24 мл, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли NH₄Cl (2 мл), H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, EA:MeOH = 1/0 - 1/1). Соединение N-[1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (60 мг, 0,22 ммоль, 93,9% выход) получали в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 4: 1-(3H-бензимидазол-4-ил)этанамин

[00538] Смесь N-[1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 M, 3,69 мл, 65,32 экв.) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Соединение 1-(3H-бензимидазол-4-ил)этанамин (50 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого масла.

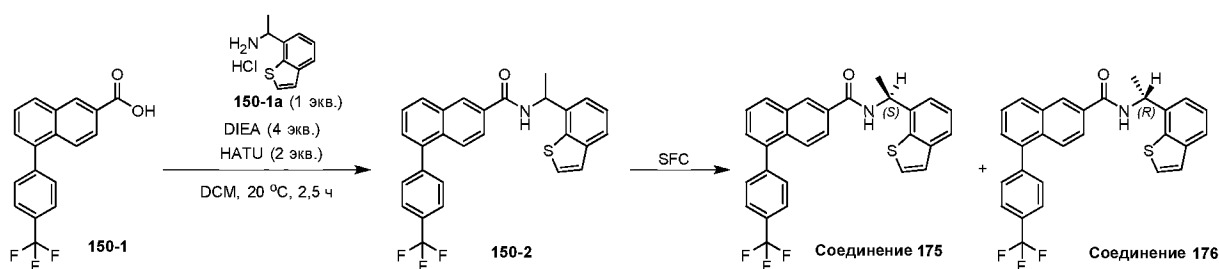
N-[1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00539] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (64,0 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), DIPEA (104,6 мг, 0,80 ммоль, 0,14 мл, 4 экв.), 1-(3H-бензимидазол-4-ил)этанамин (40 мг, 0,20 ммоль, 1 экв., HCl) и NATU (115,4 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge VEN C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 55%-85%, 8,8 мин). Соединение N-[1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 64,6 мкмоль, 31,9% выход) получали в виде белого твердого вещества.

***N*-[(1*R*)-1-(3*H*-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 173) и *N*-[(1*S*)-1-(3*H*-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 174)**

[00540] Рацемическое соединение *N*-[1-(3*H*-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 65,2 мкмоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-ЕТОH]; В%: 40%-40%, мин). Соединение **174** (17,1 мг, 36,9 мкмоль, 56,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,886 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₀F₃N₃O 459,46 m/z получено 460,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (d, *J* = 6,88 Гц, 3 H) 5,61 - 5,80 (m, 1 H) 7,09 - 7,24 (m, 2 H) 7,42 (br s, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 7,07, 1,06 Гц, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 3 H) 7,79 (d, *J* = 8,88 Гц, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 3 H) 8,13 (d, *J* = 8,25 Гц, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,61 (d, *J* = 1,50 Гц, 1 H) 9,28 (br s, 1 H) 12,53 (br s, 1 H) 12,40 - 12,64 (m, 1 H). Соединение **173** (13,6 мг, 29,7 мкмоль, 45,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,893 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₀F₃N₃O 459,46 m/z получено 460,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (d, *J* = 7,00 Гц, 3 H) 5,71 (br s, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,43 (br d, *J* = 8,25 Гц, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 7,13, 1,13 Гц, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 3 H) 7,79 (d, *J* = 9,01 Гц, 1 H) 7,85 - 7,97 (m, 3 H) 8,13 (d, *J* = 8,13 Гц, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,62 (d, *J* = 1,50 Гц, 1 H) 9,32 (br s, 1 H) 12,50 (br s, 1 H).

Пример 150: *N*-[(1*S*)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 175) и *N*-[(1*R*)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 176)



***N*-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

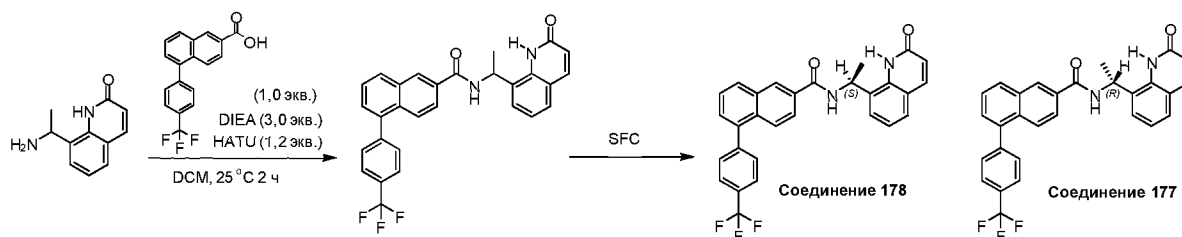
[00541] К раствору соединения **150-1** (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (130,8 мг, 1,01 ммоль, 0,18 мл, 4 экв.) и HATU (192,4 мг, 0,51 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Соединение **150-1a** (54,1 мг, 0,25 ммоль, 1 экв., HCl) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H₂O (15 мл), экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали. Остаток проверяли методом HPLC и очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge VEN C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 70%-100%, 9,5 мин) с получением соединения **150-2** (65 мг, 0,14 ммоль, 54,0% выход) в виде белого твердого вещества.

***N*-[(1*S*)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 175) и *N*-[(1*R*)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 176)**

[00542] Соединение **150-2** (60 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Остаток очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 35%-35%, мин) с получением соединения **175** (15,5 мг, 32,6 мкмоль, 25,9% выход) в виде светло-желтого твердого вещества (RT=2,873 мин) и **соединения 176** (17,6 мг, 37,1 мкмоль, 29,4% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. (RT=3,280 мин). Соединение **175** LCMS (ESI): RT = 1,081 мин, масс. расчит. для C₂₈H₂₀F₃NOS 475,52, m/z получено 476,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 5H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,36 (m, 5H), 6,66 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,69 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 6,9 Гц, 3H). Соединение **176** LCMS (ESI): RT = 1,076 мин, масс. расчит. для C₂₈H₂₀F₃NOS 475,52, m/z получено 476,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,71 (m, 5H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,37 (m, 5H), 6,65 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,69 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 151: *N*-[(1*R*)-1-(2-оксо-1*H*-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 177) и *N*-[(1*S*)-1-(2-оксо-1*H*-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 178)



***N*-[1-(2-оксо-1*H*-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

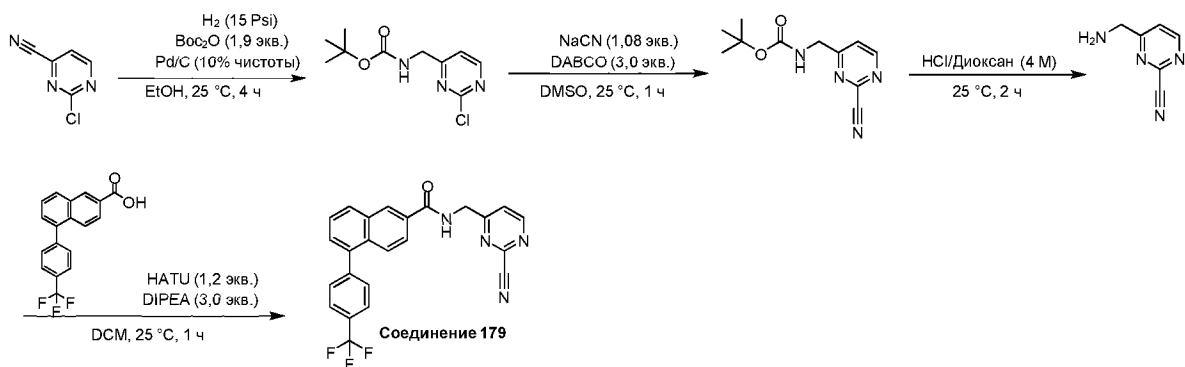
[00543] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (33,6 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), 8-(1-аминоэтил)-1*H*-хинолин-2-он (20 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), DIPEA (41,2 мг, 0,31 ммоль, 55,5 мкл, 3 экв.) и HATU (48,4 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и

смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge VEN C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 54%-84%, 9,5 мин). Соединение N-[1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (5,1 мг, 10,3 мкмоль, 9,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-[(1R)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 177) и N-[(1S)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 178)

[00544] Рацемическое соединение N-[1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (12 мг, 24,67 мкмоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 30%-30%, мин). Соединение **178** (4,1 мг, 8,0 мкмоль, 32,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,972 мин, масса рассчит. для C₂₉H₂₁F₃N₂O₂ 486,48 m/z получено 487,1[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,80 (d, J = 7,03 Гц, 3 H) 5,69 - 5,76 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 9,54 Гц, 1 H) 7,03 (br s, 1 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 4 H) 7,60 (d, J = 7,28 Гц, 1 H) 7,67 (d, J = 9,54 Гц, 3 H) 7,72 (s, 2 H) 7,80 (br d, J = 8,03 Гц, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,16 (br s, 1 H). Соединение **177** (3,2 мг, 6,4 мкмоль, 26,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,971 мин, масса рассчит. для C₂₉H₂₁F₃N₂O₂ 486,48 m/z получено 487,1[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,88 (d, J = 7,03 Гц, 2 H) 1,85 - 1,91 (m, 1 H) 5,73 - 5,82 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 9,54 Гц, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,48 - 7,50 (m, 1 H) 7,53 (br d, J = 8,28 Гц, 3 H) 7,67 - 7,79 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,76 - 7,76 (m, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 11,35 (br s, 1 H).

Пример 152: N-((2-цианопиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 179)



трет-бутил((2-Хлорпиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00545] Раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонитрила (1,00 г, 7,17 ммоль, 1 экв.), $\text{W}\text{O}_3\text{O}$ (2,97 г, 13,62 ммоль, 3,13 мл, 1,9 экв.) и Pd/C (300 мг, 10%) в EtOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунт. /кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением *трет*-бутил((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)карбамата (230 мг, 12,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =0,766 мин, масса расчит. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 243,08 m/z, получено 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

трет-бутил((2-цианопиримидин-4-ил)метил)карбамат

[00546] К смеси *трет*-бутил-N-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]карбамата (230 мг, 0,94 ммоль, 1 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли DABCO (317,6 мг, 2,83 ммоль, 3 экв.) и NaCN (50 мг, 1,02 ммоль, 1,08 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением *трет*-бутил(2-цианопиримидин-4-ил)метил)карбамата (105 мг, 47,4% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

4-(аминометил)пиримидин-2-карбонитрил

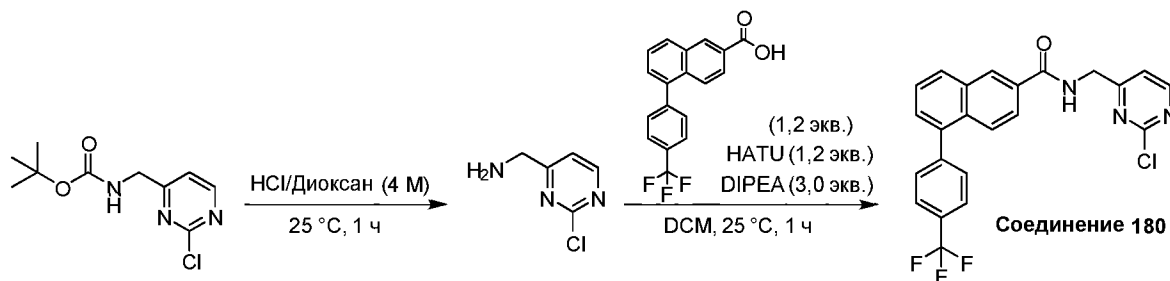
[00547] Смесь *трет*-бутил-N-[(2-цианопиримидин-4-ил)метил]карбамата (20 мг, 85,3 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(аминометил)пиримидин-2-карбонитрила (14 мг, неочищенный, HCl) в виде красного твердого вещества.

N-((2-цианопиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00548] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой

кислоты (30 мг, 94,8 мкмоль, 1 экв.), 4-(аминометил)пиримидин-2-карбонитрила (14,0 мг, 0,10 ммоль, 1,1 экв., HCl) и HATU (43,2 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 55%-85%, 9,5 мин) с получением *N*-((2-цианопиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамида (8,3 мг, 20,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,974 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₅F₃N₄O 432,12 m/z, получено 433,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,55 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 4,88 (d, J = 5,5 Гц, 2H).

Пример 153: *N*-((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 180)



(2-хлорпиримидин-4-ил)метанами́н

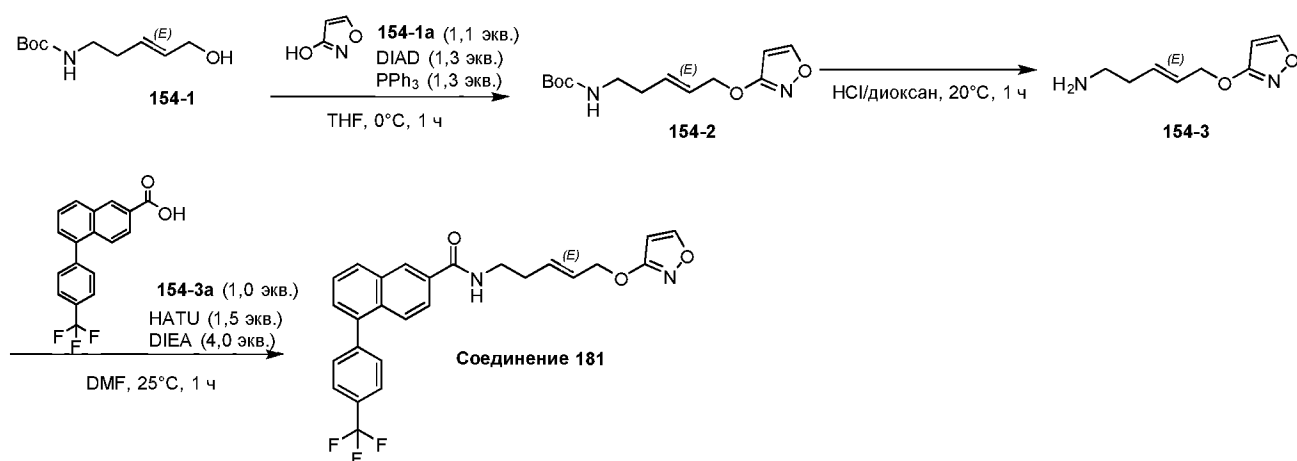
[00549] Раствор трет-бутил-*N*-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]карбамата (30 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлорпиримидин-4-ил)метанамина (25 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества.

***N*-((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид**

[00550] Раствор 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 94,8 мкмоль, 1 экв.), (2-хлорпиримидин-4-ил)метанамина (20,4 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв., HCl) и HATU (43,2 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 49,5 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Ximate C18 10μ 250 мм ×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 65%-95%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (18,1 мг, 43,2% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =1,003 мин, масса расчит. для C₂₃H₁₅ClF₃N₃O 441,09 m/z, получено 442,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,82 (d, J = 5,4 Гц, 2H).

Пример 154: N-[(E)-5-изоксазол-3-илокспент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 181)



трет-бутил-N-[(E)-5-изоксазол-3-илокспент-3-енил]карбамат

[00551] К раствору соединения **154-1** (70 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), соединения **154-1a** (32,5 мг, 0,38 ммоль, 1,1 экв.) и PPh₃ (118,5 мг, 0,45 ммоль, 1,3 экв.) в THF (1 мл) добавляли DIAD (91,4 мг, 0,45 ммоль, 87 мкл, 1,3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт растирали в порошок с EA/PE (1:2, 1 мл) и фильтровали с получением соединения **154-2** (50 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла, которое использовали сразу на следующей стадии.

(E)-5-изоксазол-3-илокспент-3-ен-1-амин

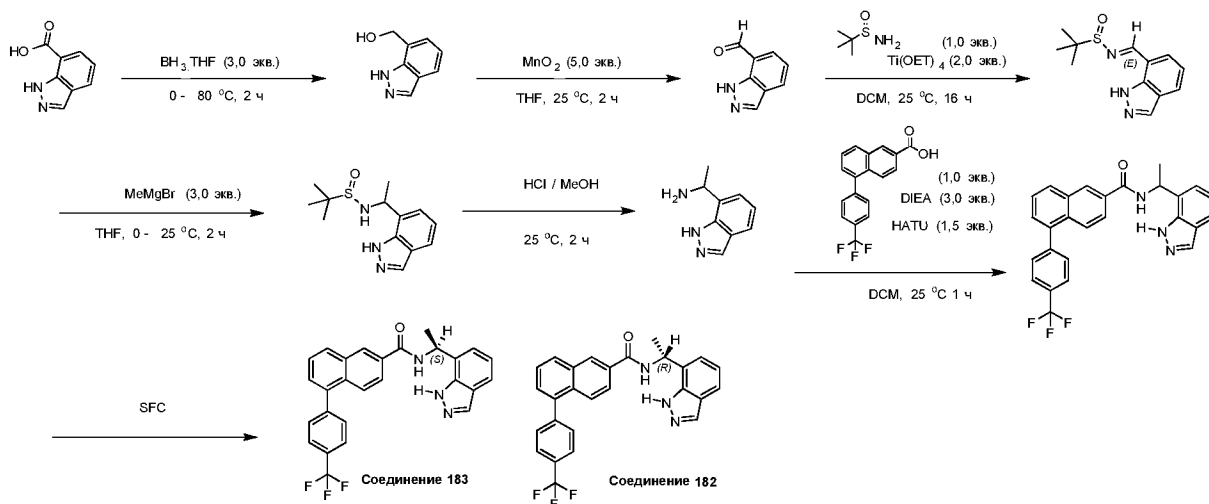
[00552] Раствор соединения **154-2** (50 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (0,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали с получением соединения **154-3** (40 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого масла, которое использовали

сразу на следующей стадии.

***N*-[(*E*)-5-изоксазол-3-илоксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00553] К раствору соединения **154-3a** (61,8 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), HATU (111,4 мг, 0,29 ммоль, 1,5 экв.) и соединения **154-3** (40 мг, 0,19 ммоль, 1 экв., HCl) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (101,0 мг, 0,78 ммоль, 0,13 мл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (15 мл) и промывали H₂O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; V%: 55%-85%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (6,5 мг, 13,82 мкмоль, 7,07% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,936 мин, масса рассчит. для C₂₆H₂₁F₃N₂O₃, 466,15 m/z получено 467,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,8 Гц, 3H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,44 (br s, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,73 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,68 - 5,56 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,62 (q, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,45 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H).

Пример 155: *N*-[(1*R*)-1-(1*H*-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 182) и *N*-[(1*S*)-1-(1*H*-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 183)



1*H*-индазол-7-илметанол

[00554] 1*H*-Индазол-7-карбоновую кислоту (1 г, 6,17 ммоль, 1 экв.) добавляли к BH₃·THF (1 М, 18,50 мл, 3 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3).

Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Соединение 1H-индазол-7-илметанол (900 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H-индазол-7-карбальдегид

[00555] Смесь 1H-индазол-7-илметанола (800 мг, 5,40 ммоль, 1 экв.) и MnO₂ (2,35 г, 27,00 ммоль, 5 экв.) в THF (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученный продукт растворяли в EA и фильтровали с удалением нерастворимых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 5:1). Соединение 1H-индазол-7-карбальдегид (180 мг, 1,23 ммоль, 22,81% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(NZ)-N-(1H-индазол-7-илметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид

[00556] Смесь 1H-индазол-7-карбальдегида (100 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.), 2-метилпропан-2-сульфинамида (82,9 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) и Ti(OEt)₄ (312,1 мг, 1,37 ммоль, 0,28 мл, 2 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 3:1). Соединение (NZ)-N-(1H-индазол-7-илметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, 0,60 ммоль, 87,9% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

N-[1-(1H-индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

[00557] MeMgBr (3 M, 0,40 мл, 3 экв.) по каплям добавляли к смеси (NZ)-N-(1H-индазол-7-илметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл), NaOH (2M, 2 мл), H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Соединение N-[1-(1H-индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (100 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(1H-индазол-7-ил)этанамин

[00558] Смесь N-[1-(1H-индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 2 мл, 21,23 экв.) перемешивали при 25°C в

течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли NaOH (4 М 10 мл), H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение 1-(1H-индазол-7-ил)этанамин (60 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

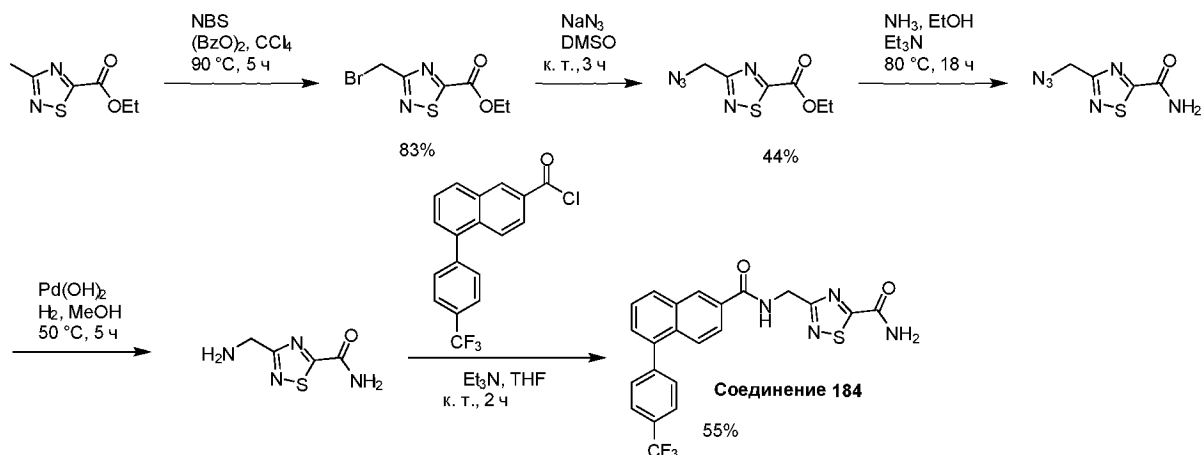
N-[1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00559] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (117,7 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), 1-(1H-индазол-7-ил)этанамин (60,0 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), DIPEA (144,3 мг, 1,12 ммоль, 0,19 мл, 3 экв.) и NATU (212,2 мг, 0,55 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10ц; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 65%-95%, 7,8 мин). Соединение N-[1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (70 мг, 0,15 ммоль, 40,9% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-[(1R)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 182) и N-[(1S)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 183)

[00560] Рацемическое соединение (70 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; В%: 45%-45%, мин). Соединение **182** (22,3 мг, 46,7 мкмоль, 30,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,017 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₀F₃N₃O 459,46 m/z получено 460,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,79 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 5H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,57 (br d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,03 (br d, J = 2,3 Гц, 1H), 1,92 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,59 (br s, 2H). Соединение **183** (20,2 мг, 41,4 мкмоль, 27,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,015 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₀F₃N₃O 459,46 m/z получено 460,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,77 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 5H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,08 - 5,98 (m, 1H), 1,92 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 156: 3-((5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (соединение 184)



Этил-3-(бромметил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат

[00561] Этил-3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (6,33 г, 1 эквив.), синтезированный согласно WO2008023157, NBS (14,14 г, 2 эквив.), бензоилпероксид (5,77 г, 0,6 эквив.) и CCl_4 (130 мл) нагревали до 90°C в течение 5 ч. После завершения смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 30% EtOAc в Hex с получением требуемого продукта (7,72 г, 83%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$.

Этил-3-(азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат

[00562] Этил-3-(бромметил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (1,3 г, 1 эквив.), NaN_3 (0,7 г, 3 эквив.) и DMSO (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения смесь разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 100% DCM в Hex с получением требуемого продукта (0,49 г, 44%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214$.

3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид

[00563] Этил-3-(азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (0,47 г, 1 эквив.), Et_3N (0,6 мл), NH_3 в EtOH (1,65 мл, 2M) и EtOH (5 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч в закупоренном сосуде. После завершения смесь разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185$.

3-(Аминометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид

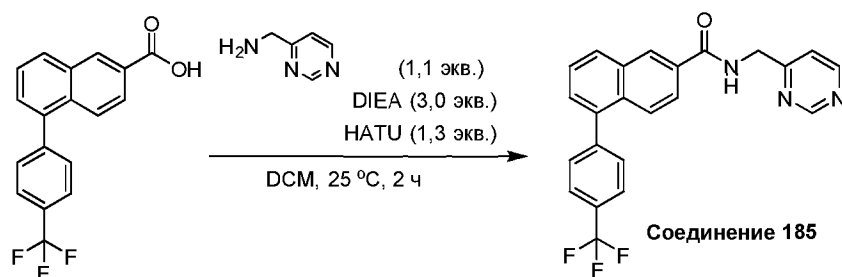
[00564] 3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (213 мг, 1 эквив.),

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (25 мг) и MeOH (10 мл) осторожно продували H_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере положительного давления H_2 при 50°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до к. т., фильтровали через целит и концентрировали в пять раз требуемый продукт, который использовали без дополнительной очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 159$.

3-((5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид

[00565] 3-(Аминометил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (22 мг, 4 эквив.), 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоилхлорид (10 мг, 1 эквив.), Et_3N (0,04 мл, 8 эквив.) и THF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 60% EtOAc в DCM с получением требуемого продукта (8 мг, 55%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457$.

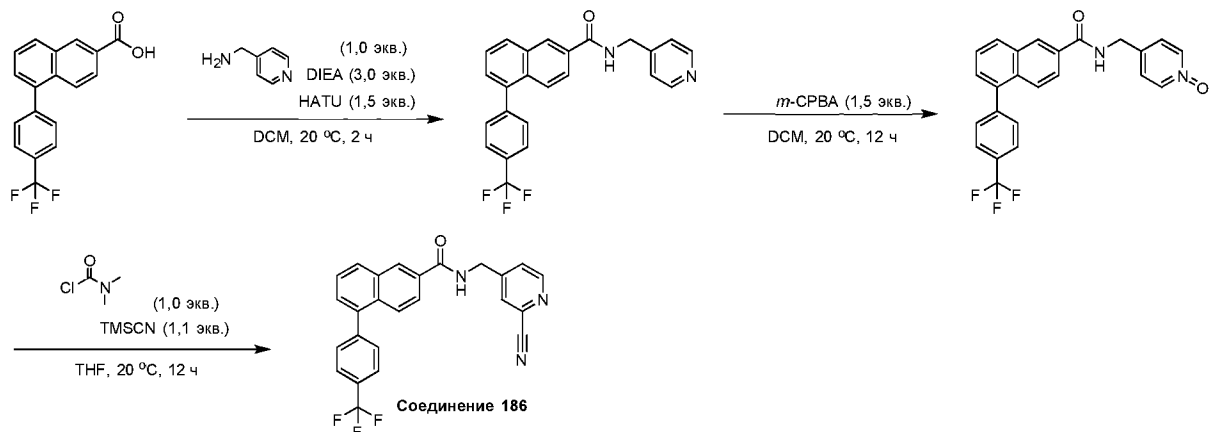
Пример 157: N-(пиримидин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 185)



N-(пиримидин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00566] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 94,8 мкмоль, 1 экв.), HATU (46,8 мг, 0,12 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль, 49,5 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем пиримидин-4-илметанамин (11,3 мг, 0,10 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл \times 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 46%-76%, 9 мин). Указанное соединение (7,5 мг, 17,9 мкмоль, 18,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,926 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 407,39 m/z получено 408,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H).

Пример 158: N-((2-цианопиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 186)



N-(пиридин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00567] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.), HATU (360,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (245,1 мг, 1,90 ммоль, 0,33 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем 4-пиридилметанамин (68,3 мг, 0,63 ммоль, 63,9 мкл, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение N-(4-пиридилметил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (256 мг, 0,62 ммоль, 99,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

4-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)пиридин-1-оксид

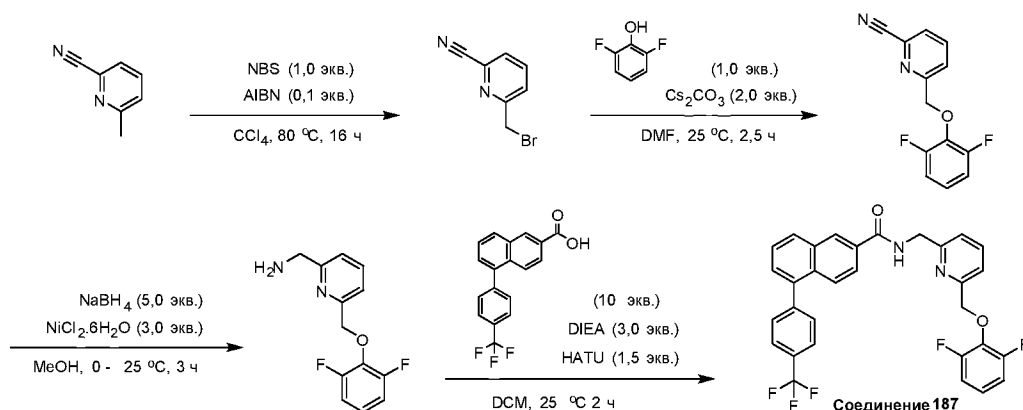
[00568] К раствору N-(4-пиридилметил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамида (100 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли m-CPBA (79,6 мг, 0,36 ммоль, 80%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат : метанол = 1/0 - 5:1). Соединение N-[(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (74 мг, 0,17 ммоль, 71,2% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-((2-цианопиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00569] К раствору N-[(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)метил]-5-[4-

(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (74 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TMSCN (19,1 мг, 0,19 ммоль, 24,1 мкл, 1,1 экв.) и N,N-диметилкарбамоилхлорид (18,8 мг, 0,17 ммоль, 16,1 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C₁₈ 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 8,5 мин). Указанное соединение (6,0 мг, 13,9 мкмоль, 7,9% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,985 мин, масса рассчит. для C₂₅H₁₆F₃N₃O 431,41 m/z получено 432,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 1,1, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H).

Пример 159: N-(((6-((2,6-дифторфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 187)



6-(бромметил)пиколионитрил

[00570] К раствору 6-метилпиридин-2-карбонитрила (1 г, 8,46 ммоль, 1 экв.) в CCl₄ (15 мл) добавляли NBS (1,51 г, 8,46 ммоль, 1 экв.) и AIBN (139,0 мг, 0,84 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~10%) с получением двух главных зон с получением 6-(бромметил)пиридин-2-карбонитрила (979 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

6-((2,6-дифторфенокси)метил)пиколионитрил

[00571] К раствору 2,6-дифторфенола (200 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,0 г, 3,0 ммоль, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем 6-(бромметил)пиридин-2-карбонитрил (644,4 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) добавляли к реакции. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К смеси добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (15 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~10%) с получением 6-[(2,6-дифторфеноксид)метил]пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 2,0 ммоль, 87,1% выход) в виде белого твердого вещества.

(6-((2,6-дифторфеноксид)метил)пиридин-2-ил)метанамин

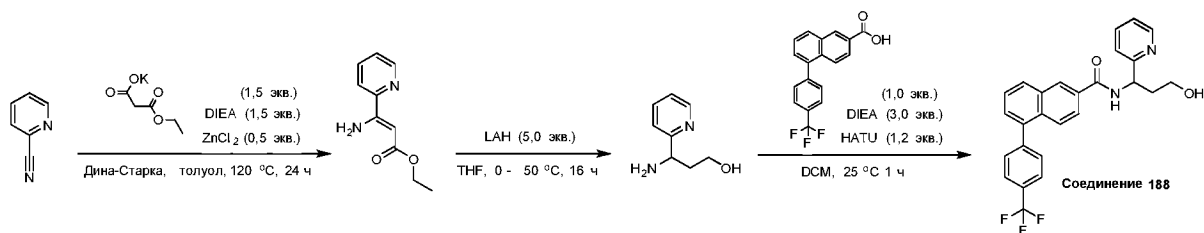
[00572] Смесь 6-[(2,6-дифторфеноксид)метил]пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 2,03 ммоль, 1 экв.) и NiCl₂·6H₂O (1,45 г, 6,09 ммоль, 3 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (384,1 мг, 10,15 ммоль, 5 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Фильтрат выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~30%). Соединение [6-[(2,6-дифторфеноксид)метил]-2-пиридил]метанамин (355 мг, 1,42 ммоль, 69,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

N-((6-((2,6-дифторфеноксид)метил)пиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамин

[00573] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и NATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (61,3 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли [6-[(2,6-дифторфеноксид)метил]-2-пиридил]метанамин (59,3 мг, 0,14 ммоль, 0,9 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (15 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 68%-98%, 7,8 мин). Указанное соединение (36,2 мг, 66,0 мкмоль, 20,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,943 мин, масса рассчит. для

$C_{31}H_{21}F_5N_2O_2$ 548,50 m/z получено 549,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,36 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=1,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,48 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,61 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

Пример 160: N-[3-гидрокси-1-(2-пиридил)пропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 188)



этил(Z)-3-амино-3-(2-пиридил)проп-2-еноат

[00574] Смесь пиридин-2-карбонитрила (1 г, 9,61 ммоль, 925,93 мкл, 1 экв.), 3-этоксипропан-2-оата калия (2,45 г, 14,41 ммоль, 1,5 экв.), $ZnCl_2$ (654,5 мг, 4,80 ммоль, 0,22 мл, 0,5 экв.), DIPEA (1,49 г, 11,53 ммоль, 2,01 мл, 1,2 экв.) в толуоле (20 мл) перемешивали при 120 °C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли NH_4Cl (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение этил(Z)-3-амино-3-(2-пиридил)проп-2-еноата (1 г, 5,10 ммоль, 53,0% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

3-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ол

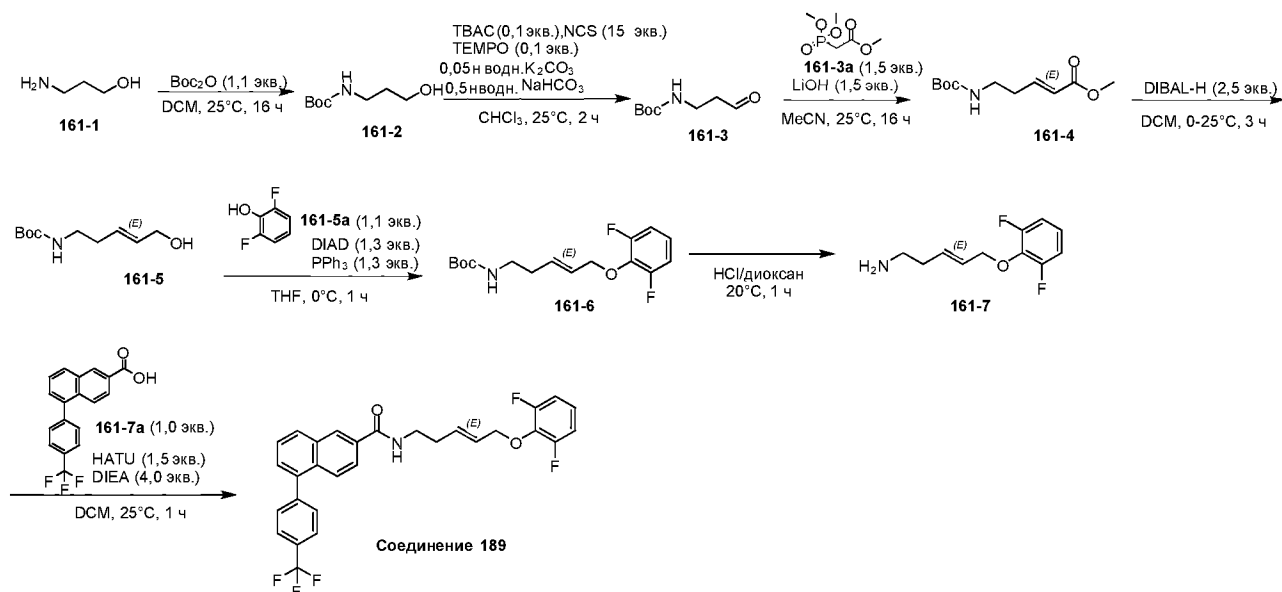
[00575] К раствору этил(Z)-3-амино-3-(2-пиридил)проп-2-еноата (150 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли $LiAlH_4$ (148,08 мг, 3,90 ммоль, 5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (0,5 мл), NaOH (2 М, 0,25 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 3-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ол (40 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[3-гидрокси-1-(2-пиридил)пропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00576] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (83,1 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), 3-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (40 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), HATU (149,9 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (135,8 мг, 1,05 ммоль, 0,18 мл, 4 экв.) в DCM

(1 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали преп.-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 23%-53%, 11,5 мин). Указанное соединение (1,5 мг, 3,0 мкмоль, 1,1% выход, HCl) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT = 0,860, масса рассчит. для C₂₆H₂₁F₃N₂O₂ 450,45 m/z получено 451,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 2,25 - 2,47 (m, 2 H) 3,74 (dt, J = 11,10, 5,39 Гц, 1 H) 3,82 - 3,89 (m, 1 H) 5,51 - 5,56 (m, 1 H) 7,62 (dd, J = 7,07, 1,19 Гц, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 3 H) 7,87 (d, J = 8,00 Гц, 2 H) 7,89 - 7,93 (m, 2 H) 7,99 - 8,03 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 8,13 Гц, 1 H) 8,18 (br d, J = 8,26 Гц, 1 H) 8,58 - 8,65 (m, 2 H) 8,80 (d, J = 5,75 Гц, 1 H).

Пример 161: N-[(E)-5-(2,6-дифторфенокси)пент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 189)



трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамат

[00577] К раствору соединения 161-1 (5 г, 66,5 ммоль, 5,1 мл, 1 экв.) в DCM (50 мл) добавляли по каплям раствор Boc_2O (15,9 г, 73,2 ммоль, 16,8 мл, 1,1 экв.) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали нас. NaHCO₃ (15 мл) и соевым раствором (2×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Соединение 161-2 (10 г, 57 ммоль, 85,7% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде бесцветного масла, что подтверждали методом ¹HЯМР. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,78 (br s, 1H), 3,66 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,29 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,74 (br s, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

трет-бутил-N-(3-оксопропил)карбамат

[00578] К суспензии соединения **161-2** (1 г, 5,7 ммоль, 0,98 мл, 1 экв.), ТВАС (158,6 мг, 0,57 ммоль, 0,15 мл, 0,1 экв.), NCS (1,14 г, 8,56 ммоль, 1,5 экв.) и TEMPO (89,7 мг, 0,57 ммоль, 0,1 экв.) в CHCl_3 (20 мл) добавляли раствор NaHCO_3 (840 мг, 10 ммоль, 0,38 мл, 1,75 экв.) и K_2CO_3 (138 мг, 0,9 ммоль, 1,75e-1 экв.) в H_2O (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:10) с получением соединения **161-3** (1 г, неочищенное) в виде бесцветного масла, что подтверждали методом ^1H ЯМР. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 4,94 (br d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,43 (br d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 2H), 1,44 (br s, 9H).

метил(E)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пент-2-еноат

[00579] К раствору соединения **161-3** (1 г, 5,77 ммоль, 1 экв.) и соединения **161-3a** (1,58 г, 8,66 ммоль, 1,25 мл, 1,5 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (363,4 мг, 8,66 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакцию концентрировали. Остаток разбавляли EA (30 мл) и промывали H_2O (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:5) с получением соединения **161-4** (0,3 г, 1,31 ммоль, 22,7% выход) в виде бесцветного масла.

трет-бутил-N-[(E)-5-гидроксипент-3-енил]карбамат

[00580] К раствору соединения **161-4** (0,1 г, 0,43 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIBALH (1 M, 1,0 мл, 2,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали H_2O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:3-1:1) с получением соединения **161-5** (55 мг, 0,27 ммоль, 62,6% выход) в виде бесцветного масла, что подтверждали методом ^1H ЯМР. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,80 - 5,57 (m, 2H), 4,56 (br s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 3,20 (br d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,25 (q, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,53 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H).

трет-бутил-N-[(E)-5-(2,6-дифторфенокси)пент-3-енил]карбамат

[00581] К раствору соединения **161-5** (70 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), соединения **161-5a** (49,7 мг, 0,38 ммоль, 1,1 экв.) и PPh_3 (118,5 мг, 0,45 ммоль, 1,3 экв.) в THF (1 мл) добавляли DIAD (91,4 мг, 0,45 ммоль, 87 мкл, 1,3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали в порошок с EA/PE (1:2, 1 мл) и фильтровали с получением соединения **161-6** (150 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали сразу на следующей стадии.

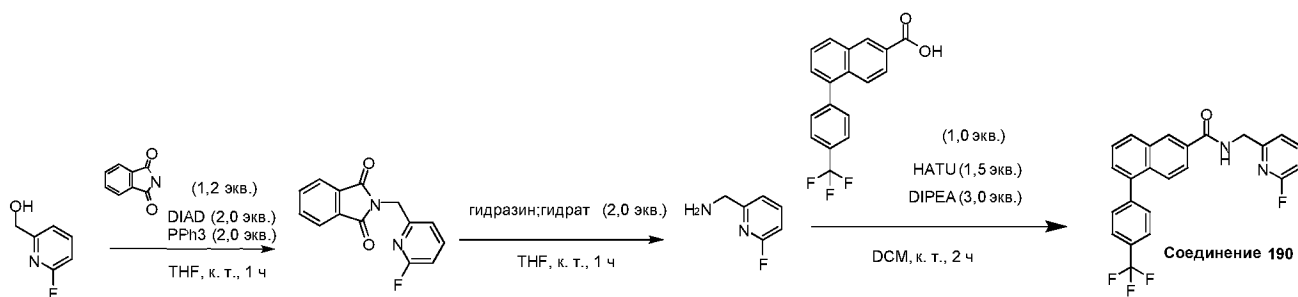
(E)-5-(2,6-дифторфенокси)пент-3-ен-1-амин

[00582] Раствор соединения **161-6** (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали с получением соединения **161-7** (100 мг, 92,1 мкмоль, 19,2% выход, HCl) в виде желтого масла, которое использовали сразу на следующей стадии.

N-[(E)-5-(2,6-дифторфенокси)пент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00583] К раствору соединения **161-7a** (29,1 мг, 92,1 мкмоль, 1 экв.), HATU (52,54 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) и соединения **7** (100 мг, 92 мкмоль, 1 экв., HCl) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (47,62 мг, 0,36 ммоль, 64 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (15 мл) и промывали H₂O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 70%-100%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (4,2 мг, 8 мкмоль, 8,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,082 мин, масса рассчит. для C₂₉H₂₂F₅NO₂, 511,16 m/z получено 512,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,51 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 3H), 6,30 (br s, 1H), 5,95 - 5,77 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,45 (q, J = 6,4 Гц, 2H).

Пример 162: N-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 190)

**2-((6-фторпиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион**

[00584] Смесь (6-фтор-2-пиридил)метанола (200 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), изоиндолин-1,3-диона (277,7 мг, 1,89 ммоль, 1,2 экв.), DIAD (636 мг, 3,15 ммоль, 0,61 мл, 2 экв.), PPh₃ (825 мг, 3,15 ммоль, 2 экв.) в THF (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу

промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение 2-[(6-фтор-2-пиридил)метил]изоиндолин-1,3-дион (300 мг, 1,17 ммоль, 74,4% выход) получали в виде белого твердого вещества.

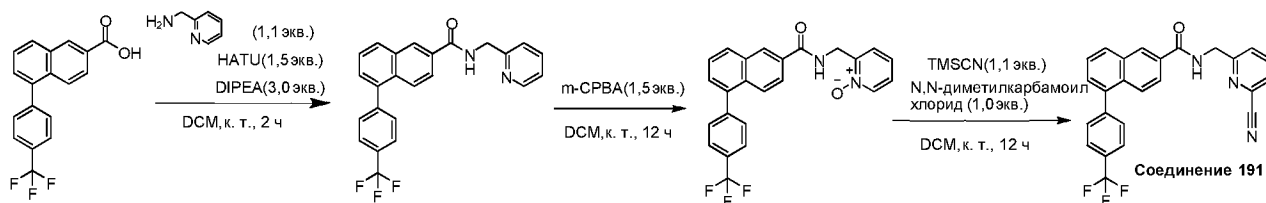
(6-фторпиридин-2-ил)метанамин

[00585] К раствору 2-[(6-фтор-2-пиридил)метил]изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли гидразина гидрат (117 мг, 2,34 ммоль, 0,11 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Соединение (6-фтор-2-пиридил)метанамин (100 мг, 0,79 ммоль, 67,7% выход) получали в виде желтого масла.

N-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00586] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (75 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), HATU (135 мг, 0,35 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (92 мг, 0,71 ммоль, 0,12 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем (6-фтор-2-пиридил)метанамин (30 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C₁₈ 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 50% - 80%, 11,5 мин). Указанное соединение (18 мг, 39,5 мкмоль, 16,6% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,997 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₆F₄N₂O 424,39 m/z получено 425,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 2,5, 8,1 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 5,1 Гц, 2H).

Пример 163: N-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 191)



N-(пиридин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00587] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.), HATU (360,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (245,1 мг, 1,90 ммоль, 0,3 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-пиридилметанамин (75,2 мг, 0,69 ммоль, 70,9 мкл, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение N-(2-пиридилметил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,49 ммоль, 77,8% выход) получали в виде белого твердого вещества.

2-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)пиридина 1-оксид

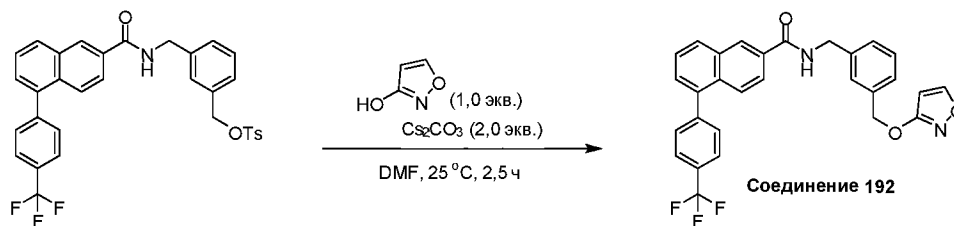
[00588] Смесь N-(2-пиридилметил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (100 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и m-CPBA (74,9 мг, 0,36 ммоль, 85%, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат:метанол = 1/0 - 5:1). Соединение N-[(1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,21 ммоль, 86,5% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00589] Смесь N-[(1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.), N,N-диметилкарбамоилхлорида (22,9 мг, 0,21 ммоль, 19 мкл, 1 экв.) и TMSCN (23,2 мг, 0,23 ммоль, 29 мкл, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Указанное соединение (5,6 мг, 12,7 мкмоль, 5,9% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,992 мин, масса рассчит. для C₂₅H₁₆F₃N₃O 431,41 m/z получено 432,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J =

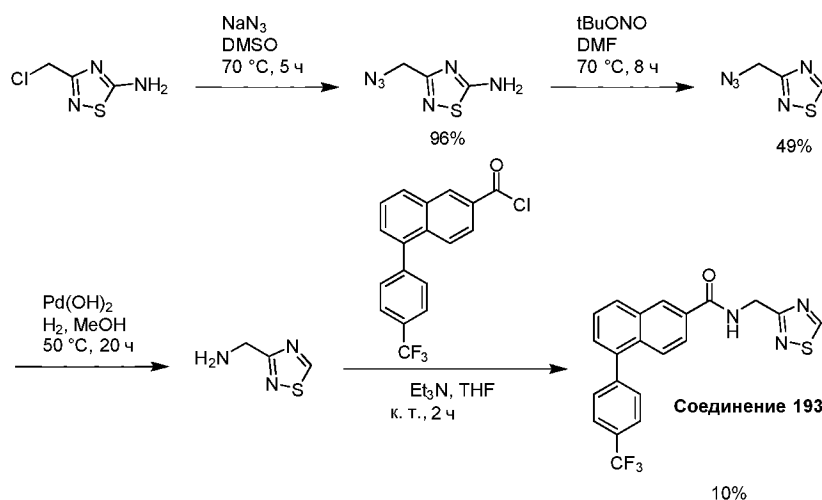
8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 1,3$, 7,0 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H).

Пример 164: N-(3-((изоксазол-3-илокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 192)



[00590] К раствору [3-[[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]метил]фенил]метил-4-метилбензолсульфоната (50 мг, 84,7 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (55,2 мг, 0,16 ммоль, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем к реакции добавляли изоксазол-3-ол (7,21 мг, 84,7 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 11,5 мин). Указанное соединение (3,1 мг, 5,9 мкмоль, 7,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,980 мин, масса расчит. для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 502,48 m/z получено 503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (br d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 4H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (br d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).

Пример 165: N-((1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 193)



3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин

[00591] 3-(Хлорметил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин (500 мг, 3,34 ммоль, 1 эквив.), синтезированный согласно WO2014072930, NaN₃ (434 мг, 6,68 ммоль, 2 эквив.) и DMSO (6 мл) нагревали до 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc, промывали H₂O, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки (500 мг, 3,2 ммоль, 96%). LCMS [M+H]⁺ = 157.

3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол

[00592] 3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин (500 мг, 3,2 ммоль, 1 эквив.), tBuONO (3,8 мл, 32 ммоль, 10 эквив.) и DMF (6 мл) нагревали до 70°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 40% EtOAc в Hex с получением требуемого продукта, бледно-желтого масла (220 мг, 1,56 ммоль, 49%). LCMS [M+H]⁺ = 142.

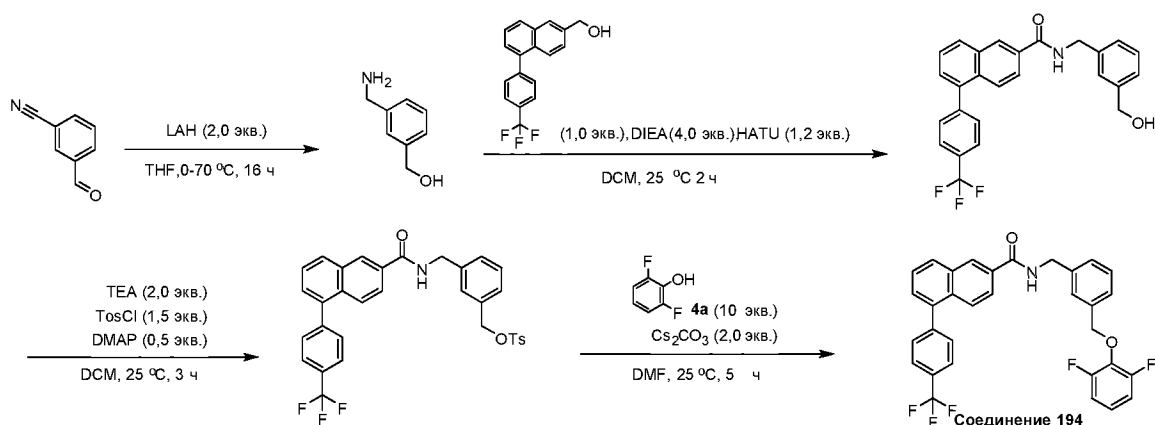
(1,2,4-Тиадиазол-3-ил)метанамин

[00593] 3-(Азидометил)-1,2,4-тиадиазол (220 мг, 1,56 ммоль, 1 эквив.), Pd(OH)₂ (25 мг) и MeOH (3 мл) осторожно продували H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере положительного давления H₂ при 50°C в течение 20 ч. Реакцию охлаждали до к. т., фильтровали через целит и концентрировали в пять раз требуемый продукт, который использовали без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 116.

N-((1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00594] (1,2,4-Тиадиазол-3-ил)метанамин (14 мг, 0,126 ммоль, 2 эквив.), 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоилхлорид (21 мг, 0,0629 ммоль, 1 эквив.), Et₃N (0,02 мл, 0,126 ммоль, 2 эквив.) и THF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 30% THF в DCM с получением требуемого продукта (2,7 мг, 10%). LCMS [M+H]⁺ = 414.

Пример 166: N-(3-((2,6-дифторфенокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 194)



(3-(аминометил)фенил)метанол

[00595] К раствору 3-формилбензонитрила (1 г, 7,63 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли LiAlH₄ (578,8 мг, 15,25 ммоль, 2 экв.) при 0°C по каплям в атмосфере азота. После полного добавления реакцию смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 16 ч при 70°C. Обработывали добавлением воды (1 мл), 4 М раствора NaOH (1 мл) и снова воды (3 мл), безводного Na₂SO₄ (10 г). Осадок отфильтровывали и промывали EA (30 мл). Смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 г SepaFlash® Silica Flash колонка, MeOH/EA: 0-20%). Соединение (3-(аминометил)фенил)метанол (593 мг, 3,24 ммоль, 42,5% выход) получали в виде желтого масла.

N-(3-(гидроксиметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00596] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и HATU (216,4 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (245,1 мг, 1,90 ммоль, 0,33 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли [3-(аминометил)фенил]метанол (95,4 мг, 0,52 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 г SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0-50%). Соединение N-[[3-(гидроксиметил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (293 мг, 0,60 ммоль, 95,2% выход) получали в виде белого твердого вещества.

3-((((5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-ил)метил)амино)метил)бензил-4-метилбензолсульфонат

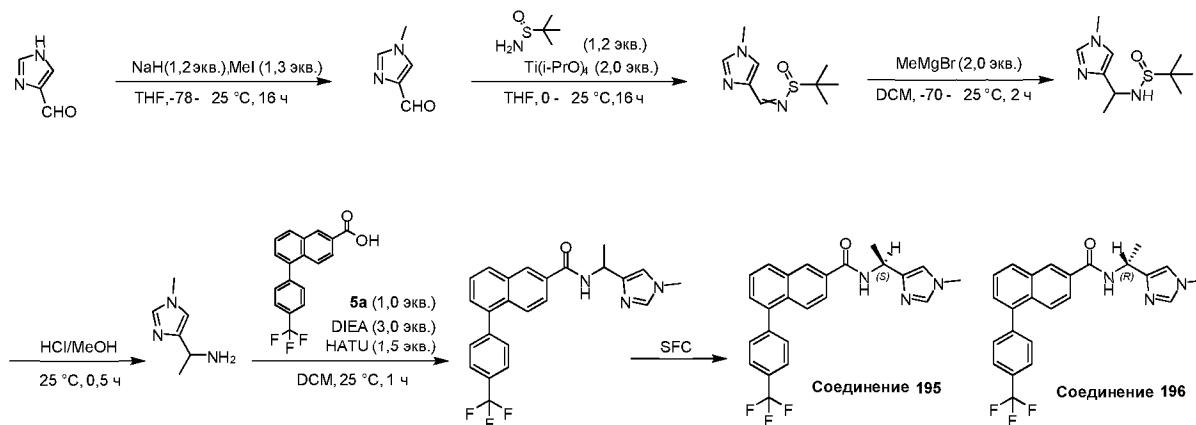
[00597] К раствору N-[[3-(гидроксиметил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (210 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли TEA (87,8 мг, 0,86 ммоль, 0,12 мл, 2 экв.) и DMAP (26,5 мг, 0,21 ммоль, 0,5 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (124,1 мг, 0,65 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~50%). Соединение 3-((((5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-ил)метил)амино)метил)бензил-4-метилбензолсульфонат (101,2 мг, 0,15 ммоль, 35,5% выход) получали в виде бесцветного масла.

N-(3-((2,6-дифторфенокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00598] К раствору 2,6-дифторфенола (11,0 мг, 84,8 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (55,2 мг, 0,16 ммоль, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем [3-[[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]метил]фенил]метил-4-метилбензолсульфонат (50,0 мг, 84,8 мкмоль, 1 экв.) добавляли к реакции. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К смеси добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 70%-100%, 7,8 мин). Указанное соединение (12,2 мг, 21,7 мкмоль, 25,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,101 мин, масса расчит. для C₃₂H₂₂F₅NO₂ 547,51 m/z получено 548,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 - 9,23 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,92 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,09 (br d, J = 9,1 Гц, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (br d, J = 5,6 Гц, 2H).

Пример 167: (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)

фенил)-2-нафтамид (соединение 195) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 196)



1-метил-1H-имидазол-4-карбальдегид

[00599] К раствору 1H-имидазол-4-карбальдегида (5 г, 52,04 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли NaH (2,50 г, 62,44 ммоль, 60%, 1,2 экв.) при -78°C , а затем суспензию доводили до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли MeI (10,06 г, 70,88 ммоль, 4,41 мл, 1,36 экв.) при -78°C . Смесь постепенно нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (40 мл), а затем суспензию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (DCM: MeOH = 1:0 - 10:1) с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества. Соединение 1-метилимидазол-4-карбальдегида (900 мг, 8,17 ммоль, 15,71% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

2-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид

[00600] К раствору 1-метилимидазол-4-карбальдегида (700 мг, 6,36 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (924,5 мг, 7,63 ммоль, 1,2 экв.) в THF (10 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (3,61 г, 12,71 ммоль, 3,75 мл, 2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), а затем суспензию фильтровали и промывали EA (50 мл). Фильтрат отделяли и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (DCM: MeOH = 1:0 - 20:1) с получением указанного соединения в виде бесцветного масла. Соединение (NZ)-2-метил-N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пропан-2-сульфинамид (1,2 г, 5,63 ммоль, 88,5% выход) получали в виде бесцветного масла.

2-метил-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамид

[00601] К раствору (NZ)-2-метил-N-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 0,31

мл, 2 экв.) при -70°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Суспензию выливали в MeOH (10 мл), а затем суспензию концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли EA (30 мл) и фильтровали, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения в виде светло-желтого масла. Соединение 2-метил-N-[1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамид (150 мг, неочищенное) получали в виде светло-желтого масла.

1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этанамин

[00602] Раствор 2-метил-N-[1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамида (150 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества. Соединение 1-(1-метилимидазол-4-ил)этанамин (120 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

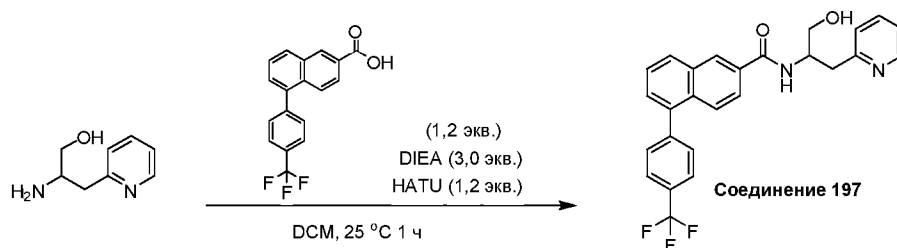
[00603] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), 1-(1-метилимидазол-4-ил)этанамина (51,1 мг, 0,31 ммоль, 1 экв., HCl) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 28%-58%, 8,5 мин с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Соединение N-[1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (45 мг, 96,8 мкмоль, 30,6% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 195) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 196)

[00604] Рацемическое соединение N-[1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (45 мг, 97,8 мкмоль, 1 экв., HCl) отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм \times 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; V%: 55%-55%, мин) с получением соединения **195** (10,1 мг, 23,4 мкмоль, 47,9% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,864

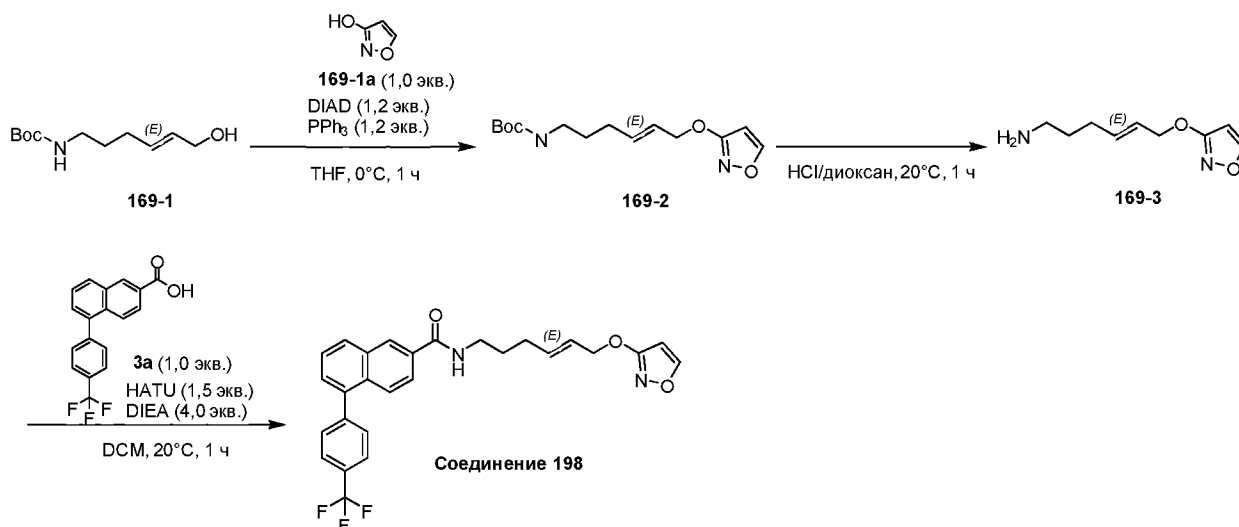
мин, масса рассчит. для $C_{24}H_{20}F_3N_3O$ 423,43 m/z получено 424,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,8, 8,9$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,70 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). Соединение **196** (6,7 мг, 15,5 мкмоль, 31,7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,869 мин, масса рассчит. для $C_{24}H_{20}F_3N_3O$ 423,43 m/z получено 424,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,97 (br d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,74 (br d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,69 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 (квин., $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 168: N-(1-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 197)



[00605] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (84,3 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.), 2-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (50 мг, 0,22 ммоль, 1 экв., 2 HCl), НАТУ (101,3 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (86,1 мг, 0,66 ммоль, 0,11 мл, 3 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл \times 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 \times 50 10 μ ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 47%-77%, 8 мин). Указанное соединение (6,2 мг, 13,6 мкмоль, 6,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,825 мин.; масса рассчит. для $C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$ 450,45 m/z, получено 451,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (br d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 4,46 (br d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H).

Пример 169: *N*-[(*E*)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 198)



трет-бутил-*N*-[(*E*)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-енил]карбамат

[00606] К раствору соединения **169-1** (0,1 г, 0,46 ммоль, 1 экв.), соединения **169-1a** (39,5 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (146,2 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) в THF (1 мл) добавляли DIAD (112,7 мг, 0,55 ммоль, 0,1 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили H_2O (3 мл) и экстрагировали EA (2×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:3-1:0) с получением соединения **169-2** (20 мг, 49,5 мкмоль, 10,6% выход) и использовали сразу на следующей стадии.

(*E*)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-ен-1-амин

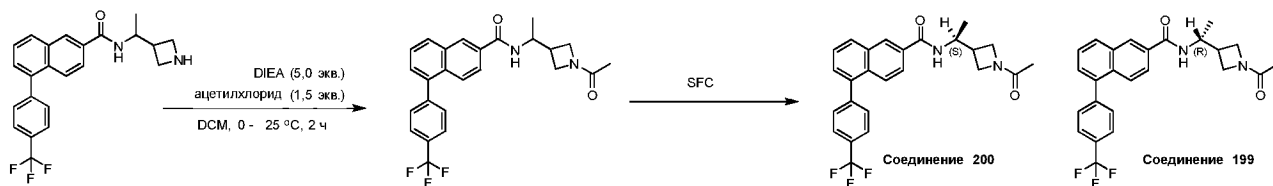
[00607] Раствор соединения **169-2** (20 мг, 49,5 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (0,5 мл, 4 M) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали с получением соединения **169-3** (20 мг, неочищенный, HCl), которое использовали сразу на следующей стадии в виде бесцветного масла.

***N*-[(*E*)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00608] К раствору соединения **169-3a** (28 мг, 88,5 мкмоль, 1 экв.), соединения **169-3** (19,3 мг, 88,5 мкмоль, 1 экв., HCl) и HATU (50,4 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (45,7 мг, 0,35 ммоль, 61,6 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали H_2O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 56%-56%, 12 мин) с

получением указанного соединения (2,1 мг, 4,3 мкмоль, 4,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,948 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₃F₃N₂O₃ 480,17, m/z получено 481,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 4H), 7,67 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,43 - 6,34 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 2H), 5,63 - 5,48 (m, 1H), 4,47 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,53 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,21 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,79 (квин., J = 7,3 Гц, 2H).

Пример 170: (R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 199) и (S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 200)



N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

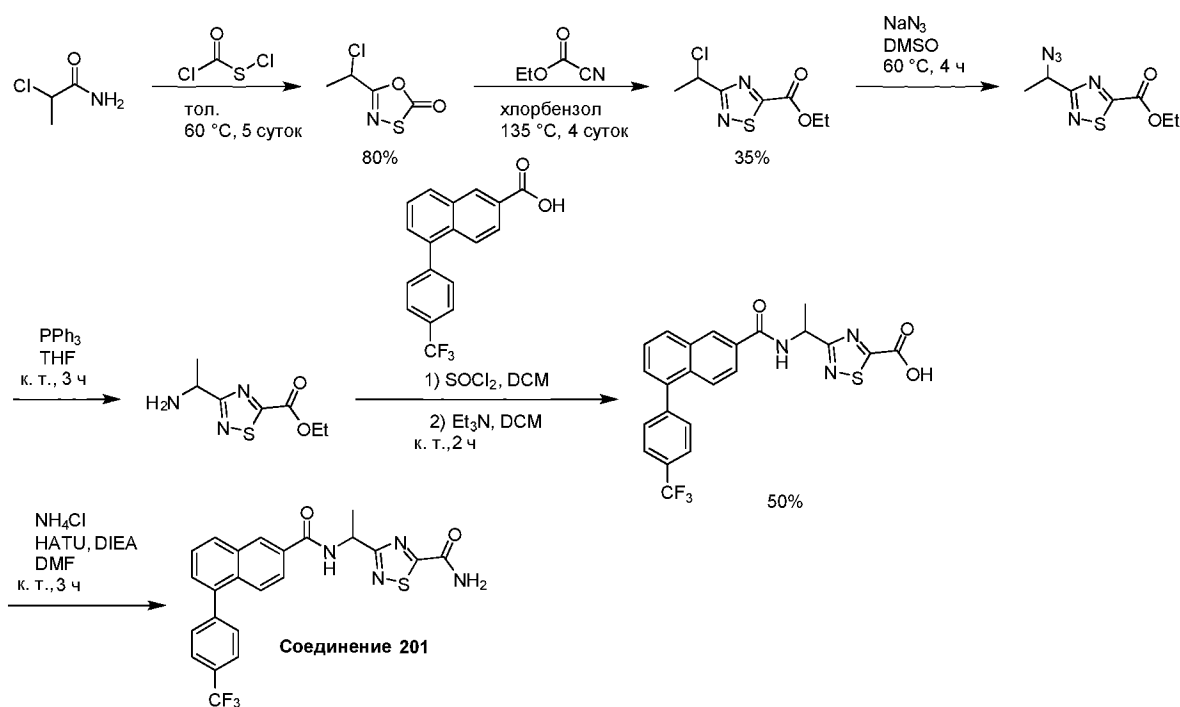
[00609] К раствору N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,50 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (324,3 мг, 2,51 ммоль, 0,43 мл, 5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (59,1 мг, 0,75 ммоль, 53,7 мкл, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/MeOH: 0~10%). Соединение N-[1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (135 мг, 0,29 ммоль, 58,0% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

(R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 199) и (S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 200)

[00610] Рацемическое соединение N-[1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (95 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 35%-35%, мин). Соединение очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 35%-35%, мин). Соединение **200** (23,4 мг, 52,6 мкмоль, 24,3% выход)

получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,820 мин, масса расчит. для $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$ 440,46 m/z получено 441,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 - 8,49 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 3H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 3,5$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). Соединение **199** (25,8 мг, 58,5 мкмоль, 27,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,802 мин, масса расчит. для $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$ 440,46 m/z получено 441,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 - 8,48 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 3H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 3,5$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 171: 3-(1-(5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (соединение 201)



5-(1-Хлорэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-он

[00611] 2-Хлорпропанамид (1,07 г, 10 ммоль, 1 эквив.), хлоркарбонилсульфенилхлорид (4,2 мл, 50 ммоль, 5 эквив.) и толуол (25 мл) нагревали до 60°C в течение 5 суток. Смесь концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 15% EtOAc в гексане, с получением 5-(1-хлорэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-она (1,29 г, 8,1 ммоль, 80%). LCMS $[M+H]^+ = 166$.

Этил-3-(1-хлорэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат

[00612] 5-(1-Хлорэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-он (828 мг, 5 ммоль, 1 эквив.),

этилцианоформиат (2,4 мл, 25 ммоль, 5 эквив.) и хлорбензол (12 мл) нагревали при 135°C в течение 4 суток. Смесь охлаждали, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 15% EtOAc в гексане, с получением этил-3-(1-хлорэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилата, желтого масла (380 мг, 35%). LCMS $[M+H]^+ = 221$.

Этил-3-(1-азидоэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат

[00613] Этил-3-(1-хлорэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (220 мг, 1 ммоль, 1 эквив.), NaN_3 (130 мг, 2 ммоль, 2 эквив.) и DMSO (1 мл) перемешивали при 60°C до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и солевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 228$.

Этил-3-(1-аминоэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат

[00614] Этил-3-(1-азидоэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (113 мг, 0,5 ммоль, 1 эквив.), PPh_3 (197 мг, 0,75 ммоль, 1,5 эквив.) и THF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. H_2O добавляли к реакционной смеси и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc, сушили Na_2SO_4 и пропускали через пробку из силикагеля с EtOAc с получением требуемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 202$.

3-(1-(5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоновая кислота

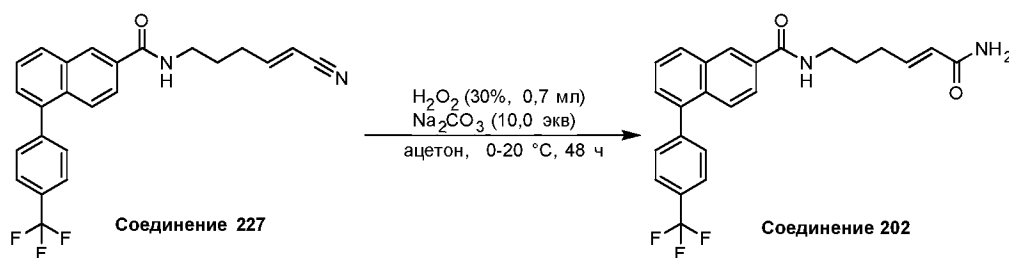
[00615] 5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (40 мг, 0,12 ммоль, 1 эквив.), 1 каплю DMF и DCM (3 мл) охлаждали до 0°C. $(\text{COCl})_2$ (16 мкл, 0,19 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли по каплям и перемешивали 1 ч. Смесь концентрировали и повторно растворяли в 1 мл DCM и добавляли к смеси этил-3-(1-аминоэтил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилата (35 мг, 0,17 ммоль, 1,4 эквив.), Et_3N (49 мкл, 0,24 ммоль, 2 эквив.) и THF (1 мл) при к. т. Реакцию перемешивали 18 ч до израсходования хлорангидрида, как было определено методом LCMS. Смесь разбавляли EtOAc, осторожно нейтрализовали 1 н HCl (водн.) и разделяли. Органический слой промывали H_2O , солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом FCC, градиент 0 - 20% MeOH в DCM, с получением 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 50%). LCMS $[M+H]^+ = 472$.

3-(1-(5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид

[00616] 3-(1-(5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоновую кислоту (30 мг, 1 эквив.), NH_4Cl (10 мг, 3 эквив.), NATU (50 мг, 2 эквив.) и

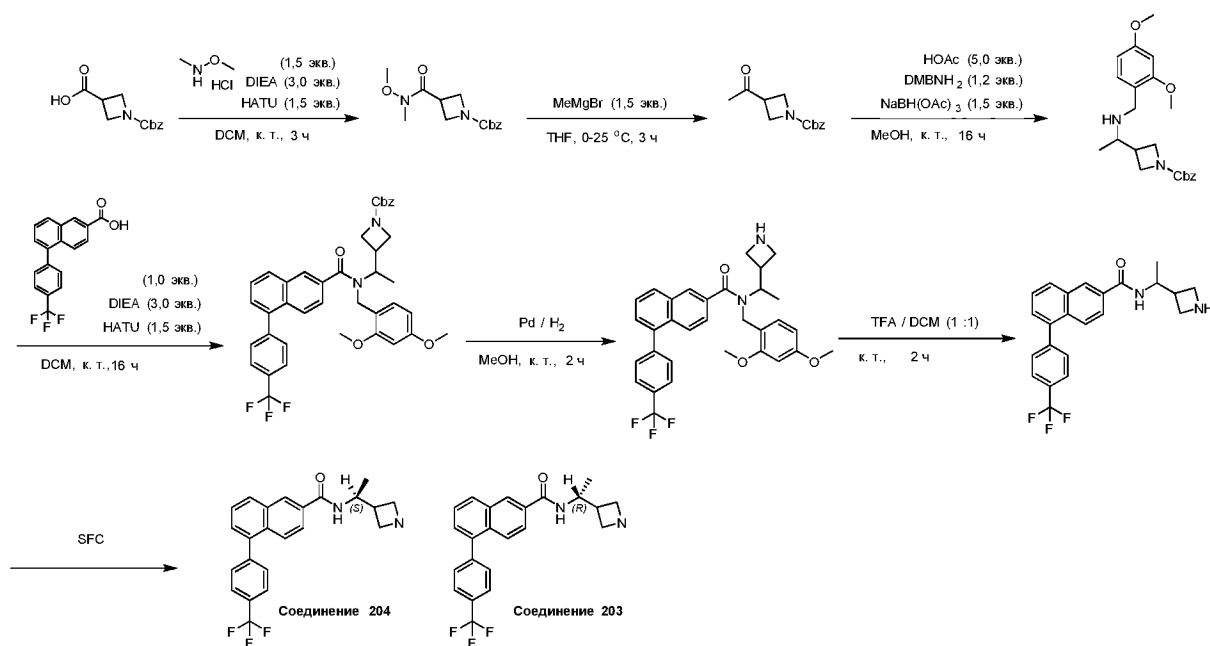
DMF перемешивали при к. т. Осторожно добавляли DIEA (66 мкл, 6 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 3 ч. Смесь очищали сразу методом преп.-HPLC с получением требуемого продукта (3 мг, 10%). LCMS $[M+H]^+ = 471$.

Пример 172: *N*-[(*E*)-6-амино-6-оксо-гекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 202)



[00617] К раствору соединения **227** (7 мг, 17,1 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (0,5 мл) добавляли Na_2CO_3 (18,1 мг, 0,17 ммоль, 10 экв.) и H_2O_2 (826,0 мг, 7,29 ммоль, 0,7 мл, 30% раствор) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 45%-75%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (2,3 мг, 5,3 мкмоль, 18,4% выход). LCMS (ESI): RT = 0,906 мин, масса расчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 426,16 m/z получено 427,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,87 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,78 (br d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,51 (br d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 6,36 (br s, 1H), 5,94 (br d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 5,65 - 5,08 (m, 2H), 3,57 (q, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,36 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H).

Пример 173: (*R*)-*N*-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 203) и (*S*)-*N*-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 204)



бензил-3-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат

[00618] К смеси 1-бензилоксикарбонилазетидин-3-карбоновой кислоты (5 г, 21,26 ммоль, 1 экв.), HATU (12,12 г, 31,88 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (50 мл) добавляли DIPEA (8,24 г, 63,77 ммоль, 11,11 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли N -метоксиметанамин (3,11 г, 31,88 ммоль, 1,5 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток выливали в H_2O (100 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (120 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (80 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~40%). Соединение бензил-3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (5,2 г, 18,68 ммоль, 87,9% выход) получали в виде желтого масла.

бензил-3-ацетилазетидин-1-карбоксилат

[00619] К раствору бензил-3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (4,5 г, 16,17 ммоль, 1 экв.) в THF (80 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 8,08 мл, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Остаток выливали в NH_4Cl (130 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (60 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (120 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (80 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~40%). Соединение бензил-3-ацетилазетидин-1-карбоксилат (2,8 г, 12,00 ммоль, 74,2% выход) получали в виде бесцветного масла.

бензил-3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00620] К раствору бензил-3-ацетилазетидин-1-карбоксилата (2,3 г, 9,86 ммоль, 1 экв.) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (1,98 г, 11,83 ммоль, 1,78 мл, 1,2 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли HOAc (2,96 г, 49,30 ммоль, 2,82 мл, 5 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли NaBH(OAc)₃ (3,13 г, 14,79 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовали до значения pH 9~10 водн. NaOH (2 M). Водную фазу экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~80%). Соединение бензил-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]этил]азетидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,21 ммоль, 32,5% выход) получали в виде желтого масла.

бензил-3-(1-(N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00621] К смеси 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (1,09 г, 3,43 ммоль, 1,2 экв.), NATU (1,63 г, 4,29 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (1,11 г, 8,58 ммоль, 1,50 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли бензил-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]этил]азетидин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,86 ммоль, 1 экв.) (в DCM (5 мл)). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Остаток выливали в H₂O (80 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (40 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~30%). Соединение бензил-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил-[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (1,4 г, 1,91 ммоль, 66,6% выход) получали в виде бесцветного масла.

N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00622] К раствору бензил-3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил-[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 1,76 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали MeOH (10 мл× 2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением

продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (945 мг, неочищенное) получали в виде бесцветного масла.

N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

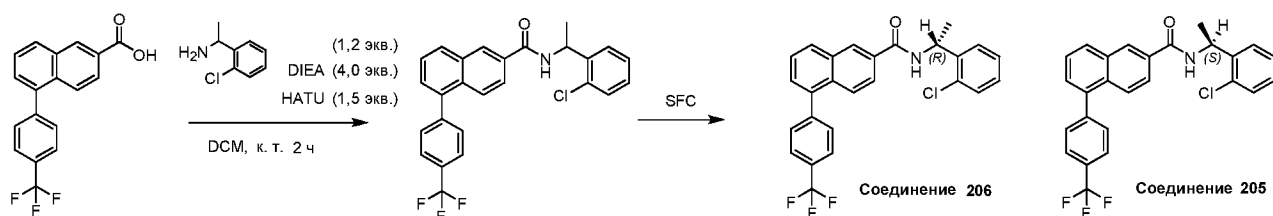
[00623] К раствору N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (140 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 158,77 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали MeOH (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 7,8 мин). Соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (88 мг, 0,22 ммоль, 86,5% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

(соединение 203) и (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 204)

[00624] Рацемическое соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (85 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; B%: 50%-50%, мин). Соединение **204** (19,3 мг, 48,4 мкмоль, 22,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,744 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O 398,42 m/z получено 399,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 - 8,62 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 3H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,05 (секстет, J = 8,2 Гц, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Гц, 3H). Соединение **203** (23,6 мг, 59,2 мкмоль, 27,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,744 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₁F₃N₂O 398,42 m/z получено 399,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 5H), 7,72 - 7,63 (m, 4H), 7,56 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 4H), 2,97 (секстет, J = 8,0 Гц, 1H), 1,20 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 174: (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 205) и (R)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 206)



N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

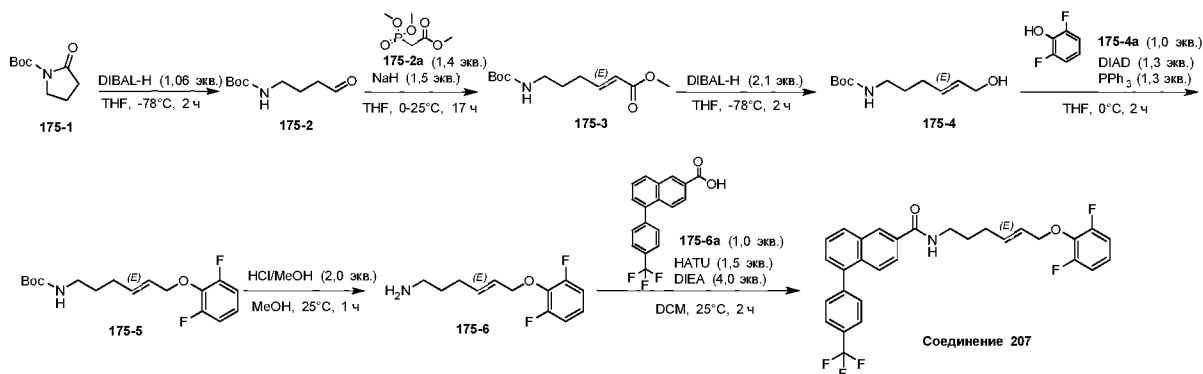
[00625] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), 1-(2-хлорфенил)этанамин (59,0 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (163,4 мг, 1,26 ммоль, 0,22 мл, 4 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 5:1). Соединение N-[1-(2-хлорфенил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (106 мг, 0,22 ммоль, 72,3% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 205) и (R)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 206)

[00626] Рацемическое соединение N-[1-(2-хлорфенил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-ЕТОН]; В%: 35%-35%, мин). Соединение **205** (40 мг, 87,2 мкмоль, 44,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,089 мин, масса рассчит. для C₂₆H₁₉ClF₃NO 453,88 m/z, получено 454,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 4H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 6,80 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,65 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **206** (30 мг, 65,4 мкмоль, 33,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,082 мин, масса рассчит. для C₂₆H₁₉ClF₃NO 453,88 m/z, получено 454,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 8,39 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 1,1, 7,1 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 1,5, 7,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 1,9, 3,3 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 6,84 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,65 (квин., J = 7,1 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 175: N-[(E)-6-(2,6-дифторфенокси)гекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)

фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 207)

трет-бутил-*N*-(4-оксобутил)карбамат

[00627] К раствору соединения **175-1** (2 г, 10,8 ммоль, 1,83 мл, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 11,43 мл, 1,06 экв.) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. тартратом калия-натрия (30 мл), фильтровали и экстрагировали EA (3×50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **175-2** (2 г, неочищенное) в виде бесцветного масла, которое использовали сразу на следующей стадии.

метил(*E*)-6-(трет-бутоксикарбониламино)гекс-2-еноат

[00628] К раствору соединения **175-2a** (2,7 г, 14,9 ммоль, 2,16 мл, 1,4 экв.) в THF (30 мл) добавляли NaH (640,8 мг, 16,0 ммоль, 60%, 1,5 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Соединение **175-2** (2 г, 10,6 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли в раствор при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакцию гасили нас. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:5) с получением соединения **175-3** (1,2 г, 4,93 ммоль, 46,2% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (td, $J = 6,8, 15,7$ Гц, 1H), 5,90 - 5,78 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,15 (br d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,82 (квин., $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

трет-бутил-*N*-[(*E*)-6-гидроксигекс-4-енил]карбамат

[00629] К раствору соединения **175-3** (0,2 г, 0,82 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 1,73 мл, 2,1 экв.) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. тартратом калия-натрия (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали DCM (2×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **175-4** (150 мг, 0,69 ммоль, 84,8% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали сразу на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,68 - 5,54 (m, 2H), 4,61 - 4,38 (m, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,71 - 3,47 (m, 1H), 3,07 (br s, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,53 (br s, 2H), 1,37 (s, 9H).

трет-бутил-*N*-[(*E*)-6-(2,6-дифторфенокси)гекс-4-енил]карбамат

[00630] К раствору соединения **175-4** (50 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), соединения **175-4a** (30,2 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (79,1 мг, 0,3 ммоль, 1,3 экв.) в THF (0,5 мл) добавляли DIAD (61,0 мг, 0,3 ммоль, 58 мкл, 1,3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл) и промывали H₂O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE=1:10-1:3) с получением соединения **175-5** (25 мг, 52,7 мкмоль, 22,7% выход) в виде бесцветного масла.

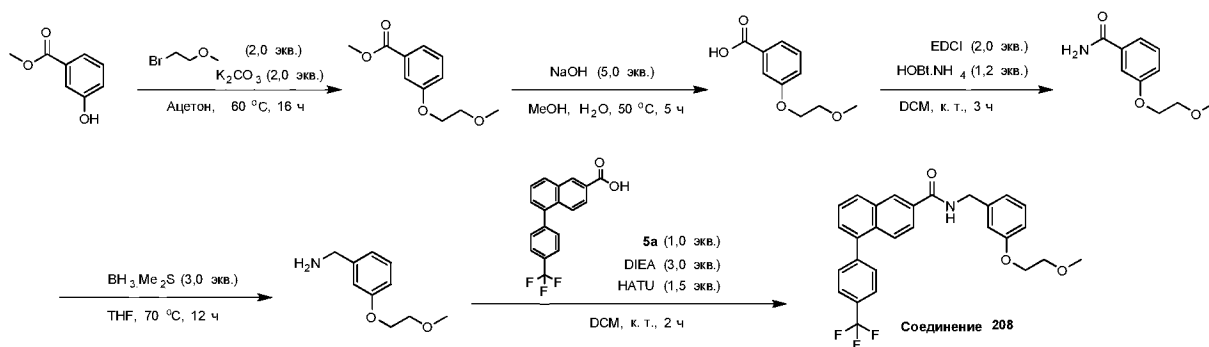
(*E*)-6-(2,6-дифторфенокси)гекс-4-ен-1-амин

[00631] К раствору соединения **175-5** (25 мг, 52,6 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 26 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали с получением соединения **175-6** (21 мг, 49,3 мкмоль, 93,7% выход, HCl) в виде бесцветного масла, которое использовали сразу на следующей стадии.

***N*-[(*E*)-6-(2,6-дифторфенокси)гекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00632] К раствору соединения **175-6a** (15,6 мг, 49,3 мкмоль, 1 экв.), HATU (28,1 мг, 74,0 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (25,5 мг, 0,19 ммоль, 34 мкл, 4 экв.) в DCM (1 мл) добавляли соединение **175-6** (21 мг, 49,3 мкмоль, 1 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали H₂O (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10u; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 73%-93%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (8,0 мг, 15,1 мкмоль, 30,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,097 мин, масса рассчит. для C₃₀H₂₄F₅NO₂ 525,17, m/z получено 526,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 6,28 (brs, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H).

Пример 176: *N*-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 208)



метил-3-(2-метоксиэтокси)бензоат

[00633] Смесь метил-3-гидроксибензоата (1 г, 6,57 ммоль, 1 экв.), 1-бром-2-метоксиэтана (1,83 г, 13,15 ммоль, 1,23 мл, 2 экв.) и K_2CO_3 (1,82 г, 13,15 ммоль, 2 экв.) в ацетоне (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (70 мл) и экстрагировали DCM (20 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл× 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 10:1). Соединение метил-3-(2-метоксиэтокси)бензоат (1,2 г, 5,71 ммоль, 86,8% выход) получали в виде бесцветного масла.

3-(2-метоксиэтокси)бензойная кислота

[00634] К раствору NaOH (1,14 г, 28,54 ммоль, 5 экв.) в H_2O (5 мл) добавляли метил-3-(2-метоксиэтокси)бензоат (1,2 г, 5,71 ммоль, 1 экв.). Смесь в THF (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до 25°C и значение pH доводили при помощи 4 М HCl до 1. Реакционную смесь разбавляли H_2O (70 мл) и экстрагировали DCM (20 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл× 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение 3-(2-метоксиэтокси)бензойную кислоту (850 мг, 4,33 ммоль, 75,9% выход) получали в виде белого твердого вещества.

3-(2-метоксиэтокси)бензамид

[00635] Смесь 3-(2-метоксиэтокси)бензойной кислоты (480 мг, 2,45 ммоль, 1 экв.) EDCI (937,9 мг, 4,89 ммоль, 0,73 мл, 2 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли аммониевый 1-оксидобензотриазол (446,6 мг, 2,94 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 20°C еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат:метанол = 1/0 - 5:1). Соединение 3-(2-метоксиэтокси)бензамид (234 мг, 1,20

ммоль, 49,0% выход) получали в виде белого твердого вещества.

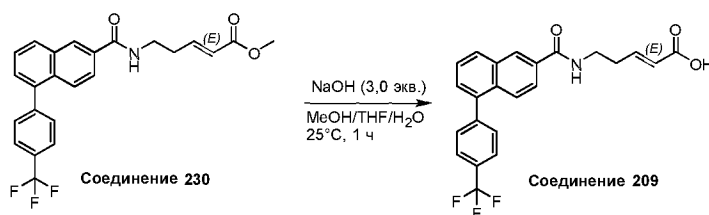
(3-(2-метоксиэтокси)фенил)метанамин

[00636] Смесь 3-(2-метоксиэтокси)бензамида (134 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) и $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 0,20 мл, 3 экв.) в THF (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 4 М HCl 40 мл при 0°C. Реакцию охлаждали до 25°C и доводили значение pH при помощи 4 М NaOH до 11. Затем реакционную смесь разбавляли (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение [3-(2-метоксиэтокси)фенил]метанамин (123 мг, неочищенное) получали в виде бесцветного масла.

N-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00637] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (52,3 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), HATU (94,4 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (64,1 мг, 0,49 ммоль, 86,5 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем [3-(2-метоксиэтокси)фенил]метанамин (30 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8,5 мин). Указанное соединение (16,1 мг, 33,4 мкмоль, 20,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,033 мин, масса расчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$ 479,49 m/z получено 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,89 (br s, 2H), 6,81 - 6,76 (m, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

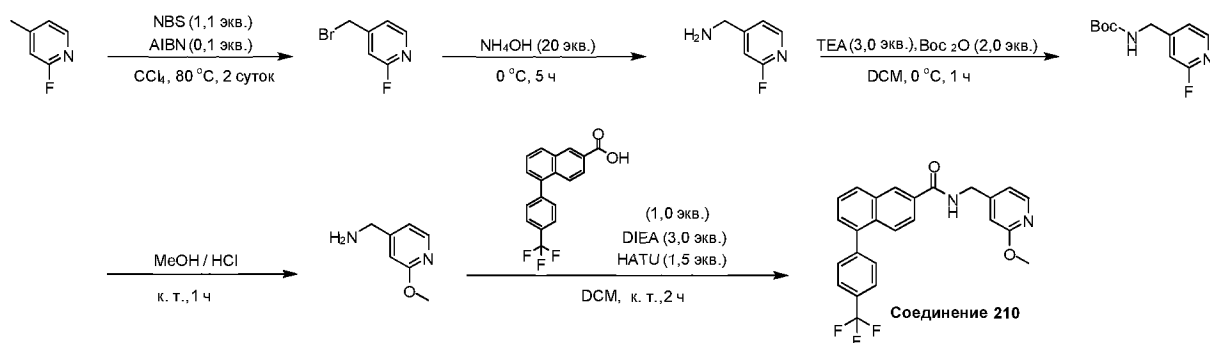
Пример 177: (E)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еновая кислота (соединение 209)



[00638] К раствору соединения **230** (0,1 г, 0,23 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл), THF (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NaOH (28,0 мг, 0,7 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Значение pH остатка довели до 3-4 при помощи 2 н водн. HCl и экстрагировали EA (2×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-TLC (EA, UV) с получением указанного соединения (20 мг, 47,9 мкмоль, 20,4% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,919 мин, масса рассчит. для C₂₃H₁₈F₃NO₃, 413,12 m/z получено 414,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (br s, 1H), 8,79 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (br d, *J* = 8,3 Гц, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 15,6 Гц, 1H), 3,46 (q, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 2H).

Пример 178: N-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамин (соединение 210)



4-(бромметил)-2-фторпиридин

[00639] Смесь 2-фтор-4-метилпиридина (2 г, 18,00 ммоль, 1 экв.), NBS (3,52 г, 19,80 ммоль, 1,1 экв.) и AIBN (295,5 мг, 1,80 ммоль, 0,1 экв.) в CCl₄ (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали DCM (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 10:1). Соединение 4-(бромметил)-2-фторпиридин (1,9 г, 10,00 ммоль, 55,5% выход) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2-фторпиридин-4-ил)метанамин

[00640] Смесь 4-(бромметил)-2-фторпиридина (862 мг, 4,54 ммоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (11,36 г, 90,73 ммоль, 12,48 мл, 28% раствор, 20 экв.) перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Соединение (2-фтор-4-пиридил)метанамин (527 мг, 4,18 ммоль, 92,1% выход) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-бутил((2-фторпиридин-4-ил)метил)карбамат

[00641] Смесь (2-фтор-4-пиридил)метанамина (527 мг, 4,18 ммоль, 1 экв.), ТЕА (1,27 г, 12,53 ммоль, 1,74 мл, 3 экв.) и Vos_2O (1,82 г, 8,36 ммоль, 1,92 мл, 2 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 10:1). Соединение трет-бутил-N-[(2-фтор-4-пиридил)метил]карбамата (20 мг, 88,4 мкмоль, 2,1% выход) получали в виде желтого масла.

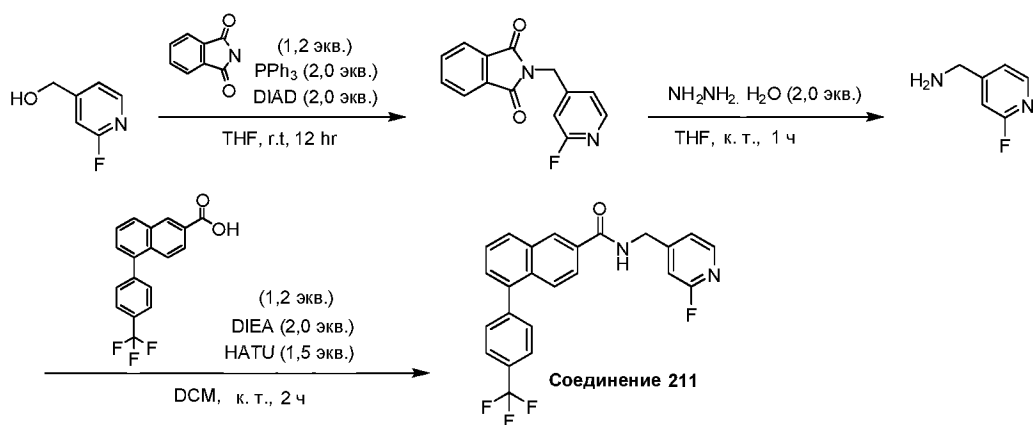
(2-метоксипиридин-4-ил)метанамин

[00642] Смесь трет-бутил-N-[(2-фтор-4-пиридил)метил]карбамата (20 мг, 88,4 мкмоль, 1 экв.) в MeOH/HCl (4 M, 0,44 мл, 20 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение (2-метокси-4-пиридил)метанамин (12 мг, 68,7 мкмоль, 77,7% выход, HCl) получали в виде желтого масла.

N-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00643] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (10,8 мг, 34,3 мкмоль, 1 экв.), NATU (19,6 мг, 51,5 мкмоль, 1,5 экв.) и DIPEA (13,3 мг, 0,10 ммоль, 17,9 мкл, 3 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (2-метокси-4-пиридил)метанамин (6 мг, 34,3 мкмоль, 1 экв., HCl) и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 11,5 мин). Указанное соединение (5,2 мг, 10,8 мкмоль, 31,6% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,953 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 436,43 m/z получено 437,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,19 - 8,06 (m, 2H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,86 (br d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

Пример 179: N-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 211)



2-((2-фторпиридин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

[00644] DIAD (318,1 мг, 1,57 ммоль, 0,30 мл, 2 экв.) добавляли по каплям к раствору изоиндолин-1,3-диона (138,8 мг, 0,94 ммоль, 1,2 экв.), (2-фтор-4-пиридил)метанола (100 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (412,6 мг, 1,57 ммоль, 2 экв.) в THF (2 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 20°C. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 10:1). Соединение 2-[(2-фтор-4-пиридил)метил]изоиндолин-1,3-дион (200 мг, 0,75 ммоль, 96,2% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(2-фторпиридин-4-ил)метанамин

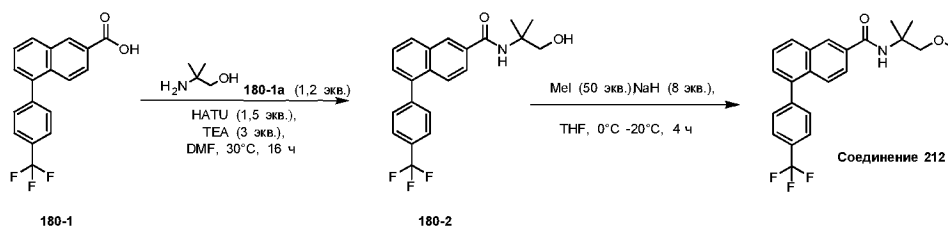
[00645] Смесь 2-[(2-фтор-4-пиридил)метил]изоиндолин-1,3-диона (140 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.) и гидразина гидрата (54,7 мг, 1,09 ммоль, 53,1 мкл, 2 экв.) в THF (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение (2-фтор-4-пиридил)метанамин (68 мг, 0,53 ммоль, 98,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00646] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (142,0 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), HATU (256,2 мг, 0,67 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,1 мг, 0,89 ммоль, 0,15 мл, 2 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем (2-фтор-4-пиридил)метанамин (68 мг, 0,53 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом

преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 11,5 мин). Указанное соединение (3,5 мг, 7,5 мкмоль, 1,6% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,988 мин, масса рассчит. для C₂₄H₁₆F₄N₂O 424,39 m/z получено 425,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,13 (br d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Гц, 2H).

Пример 180: N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 212)



N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00647]

К раствору соединения **180-1** (45 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и HATU (81,2 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **180-1a** (15,2 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (43,2 мг, 0,43 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~40% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 20 мл/мин) с получением соединения **180-2** (260 мг, 1,79 ммоль, 46,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,977 мин, масс. рассчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,14, m/z получено 388,0 [M+H]⁺;

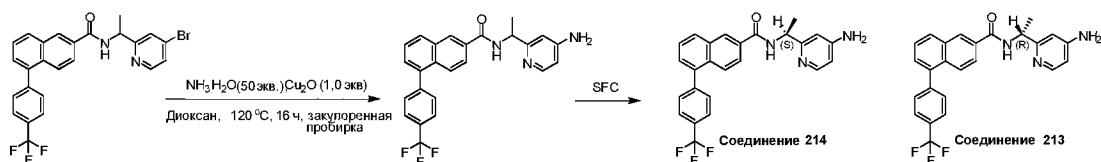
N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00648]

К раствору соединения **180-2** (18 мг, 46 мкмоль, 1 экв.) и йодметана (329,8 мг, 2,32 ммоль, 0,14 мл, 50 экв.) в THF (1 мл) при 0°C добавляли NaH (14,9 мг, 0,37 ммоль, 60%, 8 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь объединяли с ES10388-115-P1. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC: (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8,5 мин) с получением указанного соединения (10 мг, 24 мкмоль, 52,5% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,012 мин, масс. расчит. для C₂₃H₂₂F₃NO₂ 401,16, m/z получено 402,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 3H), 7,62 - 7,58 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 1,2, 7,1 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Пример 181: (R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 213) и (S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 214)



N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

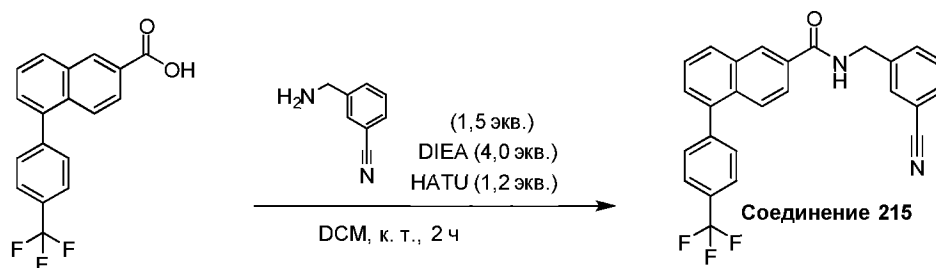
[00649] К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли NH₃·H₂O (2,73 г, 23,37 ммоль, 3 мл, 30% раствор, 58,34 экв.) и Cu₂O (57,3 мг, 0,40 ммоль, 40,9 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч в закупоренной пробирке. Смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7,8 мин). N-[1-(4-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (82 мг, 0,18 ммоль, 47,0% выход) получали в виде белого твердого вещества

(R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 213) и (S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 214)

[00650] Рацемическое соединение N-[1-(4-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (82 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ETOH]; В%: 40%-40%, мин). Соединение **214** (32,4 мг, 74,4 мкмоль,

39,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,791 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{20}F_3N_3O$ 435,44 m/z получено 436,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (br d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 4H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (br d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,00 (br s, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 1,49 (br d, $J = 6,8$ Гц, 3H). Соединение **213** (30,7 мг, 70,5 мкмоль, 37,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,793 мин, масса рассчит. для $C_{25}H_{20}F_3N_3O$ 435,44 m/z получено 436,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (br d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,04 - 7,89 (m, 4H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 1,49 (br d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

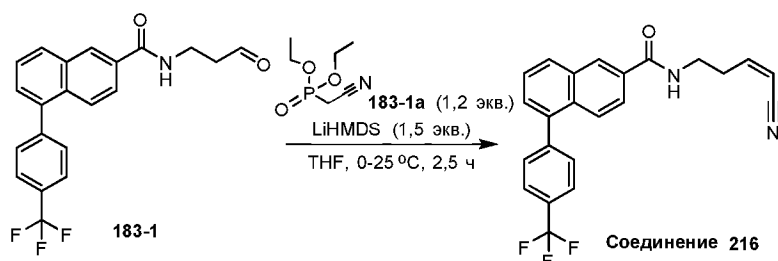
Пример 182: N-(3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 215)



[00651] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (81,7 мг, 0,63 ммоль, 0,11 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли 3-(аминометил)бензонитрил (31,3 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EA (15 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 60%-90%, 7,8 мин). Указанное соединение (41,7 мг, 96,8 мкмоль, 61,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,911 мин, масса рассчит. для $C_{26}H_{17}F_3N_2O$ 430,42 m/z получено 431,4 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,34 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 5H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 6,0$

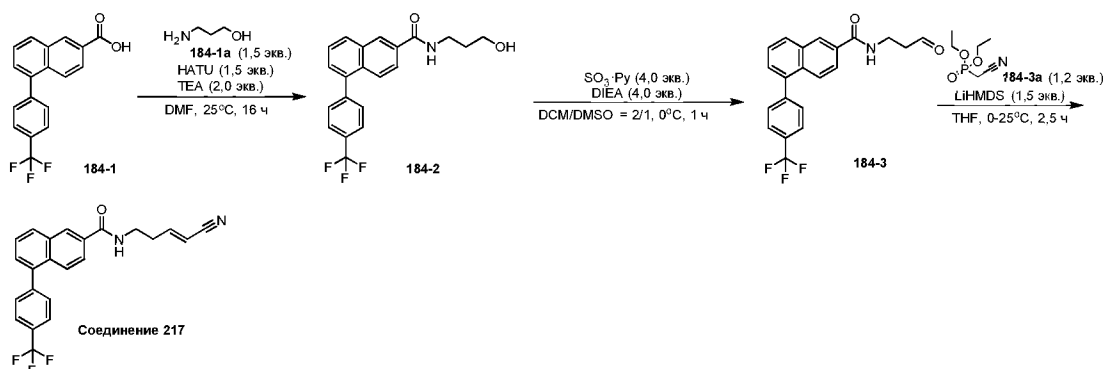
Гц, 2H).

Пример 183: *N*-[(*Z*)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 216)



[00652] К смеси LHMDS (1 М, 1,0 мл, 1,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли соединение **183-1a** (143,1 мг, 0,81 ммоль, 0,13 мл, 1,2 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем соединение **183-1** (250 мг, 0,67 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли к смеси и перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (4 мл), экстрагировали EA (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Затем продукт очищали методом SFC (колонка: Phenomenex-Amylose-1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 35%-35%, мин). Получали соединение **217** (68,81 мг, 0,17 ммоль, 25,9% выход). Получали соединение **216** (27,0 мг, 67 мкмоль, 10,0% выход). Соединение **216** LCMS (ESI): RT = 0,858 мин, масса рассчит. для C₂₃H₁₇F₃N₂O, 394,13 m/z получено 394,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Гц, 3H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 6,65 (td, *J* = 7,7, 11,0 Гц, 1H), 6,43 (br t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,46 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,75 (q, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 2H).

Пример 184: *N*-[(*E*)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 217)



***N*-(3-гидроксипропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид;**

[00653] К раствору соединения **184-1** (400 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.) в DMF (6 мл) добавляли HATU (721,3 мг, 1,90 ммоль, 1,5 экв.), соединение **184-1a** (142,5 мг, 1,90 ммоль, 0,15 мл, 1,5 экв.) и TEA (255,9 мг, 2,53 ммоль, 0,35 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл), экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл) и солевым раствором (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии. При помощи LCMS подтверждали, что соединение **184-2** (430 мг, 0,97 ммоль, 76,5% выход) получали в виде белого твердого вещества.

***N*-(3-оксопропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

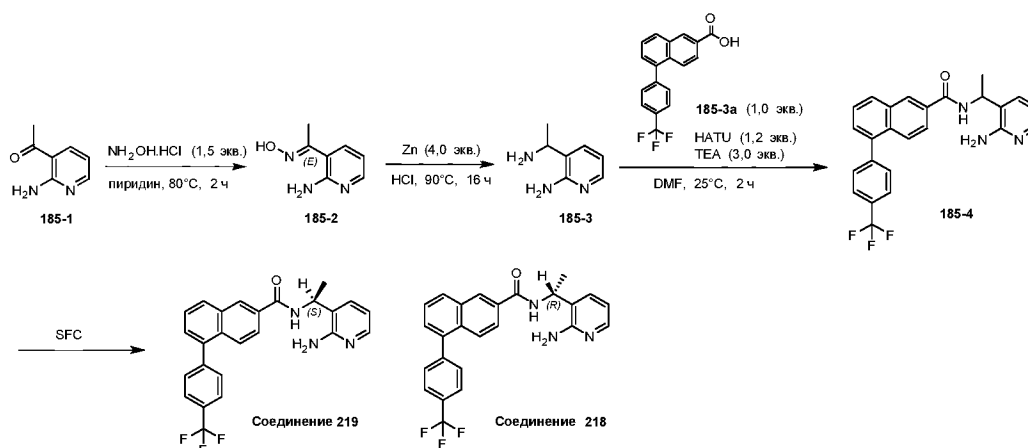
[00654] К раствору соединения **184-2** (380 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DMSO (2,5 мл), DIEA (526,1 мг, 4,07 ммоль, 0,71 мл, 4 экв.) и SO₂.Py (647,9 мг, 4,07 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. При помощи НЯМР подтверждали, что соединение **184-3** (300 мг, 0,81 ммоль, 79,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (dd, *J* = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 6,85 (br s, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H).

***N*-[(*E*)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00655] К смеси LHMDs (1 M, 1,0 мл, 1,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли соединение **184-3a** (143,1 мг, 0,81 ммоль, 0,13 мл, 1,2 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем соединение **184-3** (250 мг, 0,67 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли к смеси и перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (4 мл), экстрагировали EA (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Затем продукт очищали методом SFC (колонка: Phenomenex-Amylose-1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 35%-35%, мин). Получали соединение **217** (68,81 мг, 0,17 ммоль, 25,9% выход). Получали соединение **216** (27,0 мг, 67 мкмоль, 10,0% выход). Соединение **217** LCMS (ESI): RT = 0,858 мин, масса

рассчит. для $C_{23}H_{17}F_3N_2O$, 394,13 m/z получено 394,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,69 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (dd, $J = 1,0, 7,0$ Гц, 1H), 6,77 (td, $J = 7,2, 16,3$ Гц, 1H), 6,46 (br t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,47 (td, $J = 1,3, 16,4$ Гц, 1H), 3,67 (q, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,65 (dq, $J = 1,4, 6,8$ Гц, 2H).

Пример 185: (R)-N-[1-(2-амино-3-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 218) и (S)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 219)



1-(2-амино-3-пиридил)этаноноксим

[00656] К раствору соединения **185-1** (0,3 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) в Ру (6 мл) добавляли $NH_2OH \cdot HCl$ (229,6 мг, 3,3 ммоль, 1,5 экв.). Реакцию нагревали при $80^\circ C$ в течение 2 ч. Реакцию концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:1) с получением соединения **185-2** (150 мг, 0,99 ммоль, 45% выход) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,23 (br s, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,5, 5,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,8, 7,8$ Гц, 1H), 6,80 (br s, 2H), 6,72 (dd, $J = 5,1, 7,7$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H).

3-(1-аминоэтил)пиридин-2-амин

[00657] К смеси соединения **185-2** (0,15 г, 0,99 ммоль, 1 экв.) и Zn (259,5 мг, 3,97 ммоль, 4 экв.) медленно добавляли HCl (3 мл) с энергичным перемешиванием. Смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси довели до 9-10 при помощи 2 н водн. NaOH и экстрагировали EA (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **185-3** (100 мг, неочищенное), которое использовали сразу на следующей стадии в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,76 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,58 (br s, 2H), 7,33 (br d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,53 - 6,44 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

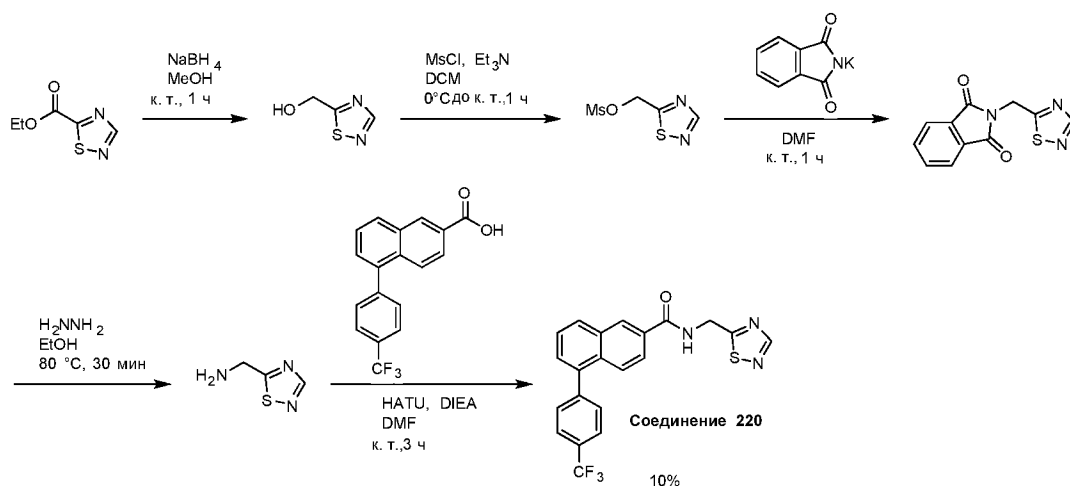
***N*-[1-(2-амино-3-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00658] К раствору соединения **185-3a** (0,15 г, 0,47 ммоль, 1 экв.), НАТУ (216,4 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) и соединения **185-3** (78 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли ТЕА (143,9 мг, 1,42 ммоль, 0,19 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ЕА (30 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 51%-81%, 9,2 мин) с получением соединения **185-4** (50 мг, 0,11 ммоль, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J* = 1,5, 5,0 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,68 (dd, *J* = 5,0, 7,5 Гц, 1H), 6,35 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 1,72 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

(R)-*N*-[1-(2-амино-3-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 218) и (S)-*N*-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 219)

[00659] Соединение **185-4** (40 мг, 91 мкмоль, 1 экв.) отделяли методом SFC (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C (250 мм×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 40%-40%, мин) с получением соединения **219** (5,5 мг, 12 мкмоль, 13,7% выход) в виде белого твердого вещества и соединения **218** (7,3 мг, 16 мкмоль, 18,1% выход) в виде белого твердого вещества. Соединение **218** LCMS (ESI): RT = 0,869 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₀F₃N₃O 435,16 m/z получено 436,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,78 (br d, *J* = 8,3 Гц, 3H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,52 (br d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,68 (br t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,53 (br s, 1H), 5,69 (br s, 2H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 1,73 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H). Соединение **219** LCMS (ESI): RT = 0,870 мин, масса рассчит. для C₂₅H₂₀F₃N₃O 435,16 m/z получено 436,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,78 (br d, *J* = 8,3 Гц, 3H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,52 (br d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,68 (br t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,53 (br s, 1H), 5,69 (br s, 2H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 1,73 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 186: *N*-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 220)



(1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метанол

[00660] Этил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (получали на основе процедуры из WO2015130957) (183 мг, 1,2 ммоль, 1 эквив.) растворяли в MeOH (13 мл). NaBH₄ (81 мг, 2 ммоль, 1,7 эквив.) осторожно добавляли и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили 3 мл H₂O при 0°C. Смесь концентрировали и повторно растворяли в смеси EtOAc и H₂O. Водный слой промывали EtOAc, объединенные органические слои сушили с Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 117.

(1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метилметансульфонат

[00661] (1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метанол (139 мг, 1 эквив.) растворяли в DCM (3,5 мл) и добавляли MsCl (112 мкл, 1,2 эквив.) при 0°C. Медленно добавляли Et₃N (251 мкл, 1,5 эквив.) и смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали дополнительно 1 ч. После завершения смесь разбавляли DCM и промывали H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 195.

2-((1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

[00662] (1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метилметансульфонат (300 мг, 1,5 ммоль, 1 эквив.), 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (344 мг, 1,9 ммоль, 1,2 эквив.) и DMF (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. NH₄Cl, H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 246.

(1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метанамин

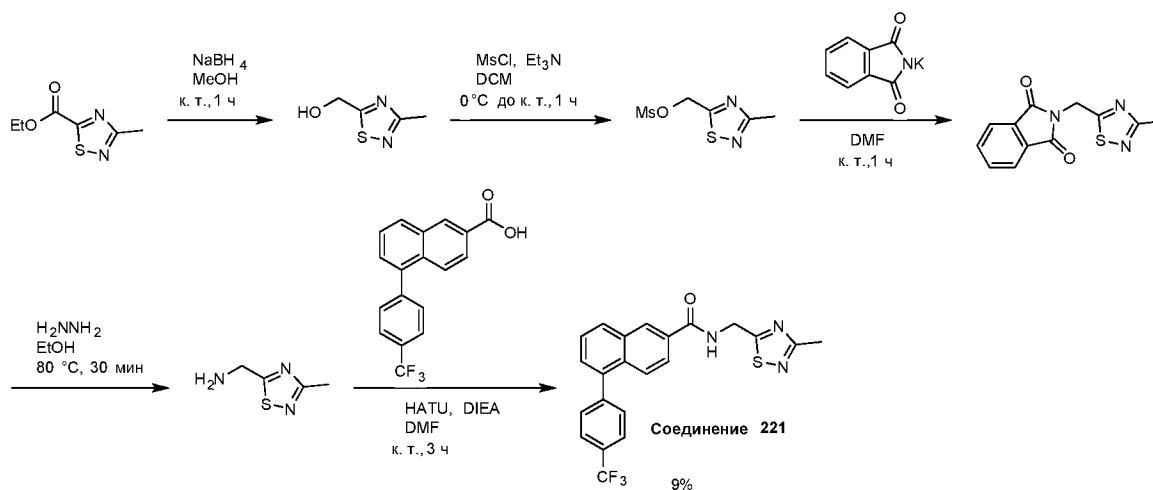
[00663] 2-((1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (370 мг, 1,5 ммоль, 1 эквив.) и EtOH (3,3 мл) перемешивали при к. т. Добавляли H₂NNH₂ (138 мкл, 2,7 ммоль, 1,8 эквив.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. После завершения смесь разбавляли DCM и промывали H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и

концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 116$.

***N*-((1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид**

[00664] (1,2,4-Тиадиазол-5-ил)метанамин (70 мг, 0,6 ммоль, 1 эквив.), 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (212 мг, 0,7 ммоль, 1,2 эквив.), HATU (347 мг, 0,9 ммоль, 1,5 эквив.), DIEA (0,53 мл, 3 ммоль, 5 эквив.) и DMF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением требуемого амидного продукта, бесцветного твердого вещества (26 мг, 10%). LCMS $[M+H]^+ = 414$. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 4,97 (d, $J=5,50$ Гц, 2 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 3 H) 7,87 (d, $J=9,17$ Гц, 1 H) 7,93 (d, $J=8,07$ Гц, 2 H) 7,99 (dd, $J=8,80, 1,83$ Гц, 1 H) 8,17 (d, $J=8,07$ Гц, 1 H) 8,64 - 8,67 (m, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,78 (t, $J=5,50$ Гц, 1 H).

Пример 187: *N*-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 221)



(3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метанол

[00665] Этил-3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилат (получали на основе процедуры из WO2008023157) (199 мг, 1,2 ммоль, 1 эквив.) растворяли в MeOH (13 мл). Осторожно добавляли $NaBH_4$ (75 мг, 2 ммоль, 1,7 эквив.) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили 3 мл H_2O при 0°C. Смесь концентрировали и повторно растворяли в смеси EtOAc и H_2O . Водный слой промывали EtOAc, объединенные органические слои сушили с Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 131$.

(3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метилметансульфонат

[00666] (3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метанол (199 мг, 1 эквив.) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли MsCl (143 мкл, 1,2 эквив.) при 0°C. Медленно добавляли Et₃N (320 мкл, 1,5 эквив.) и смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали дополнительно 1 ч. После завершения смесь разбавляли DCM и промывали H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺= 209.

2-((3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

[00667] (3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метилметансульфонат (100 мг, 0,5 ммоль, 1 эквив.), 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (107 мг, 0,6 ммоль, 1,2 эквив.) и DMF (1,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. NH₄Cl, H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺= 260.

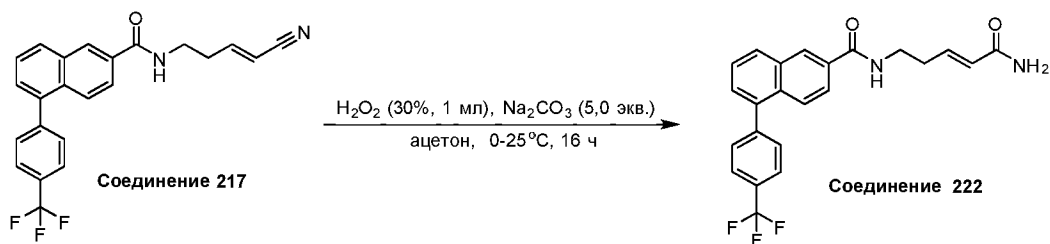
(3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метанамин

[00668] 2-((3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (100 мг, 0,38 ммоль, 1 эквив.) и EtOH (0,8 мл) перемешивали при к. т. Добавляли H₂NNH₂ (34 мкл, 0,69 ммоль, 1,8 эквив.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. После завершения смесь разбавляли DCM и промывали H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺= 130.

N-((3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

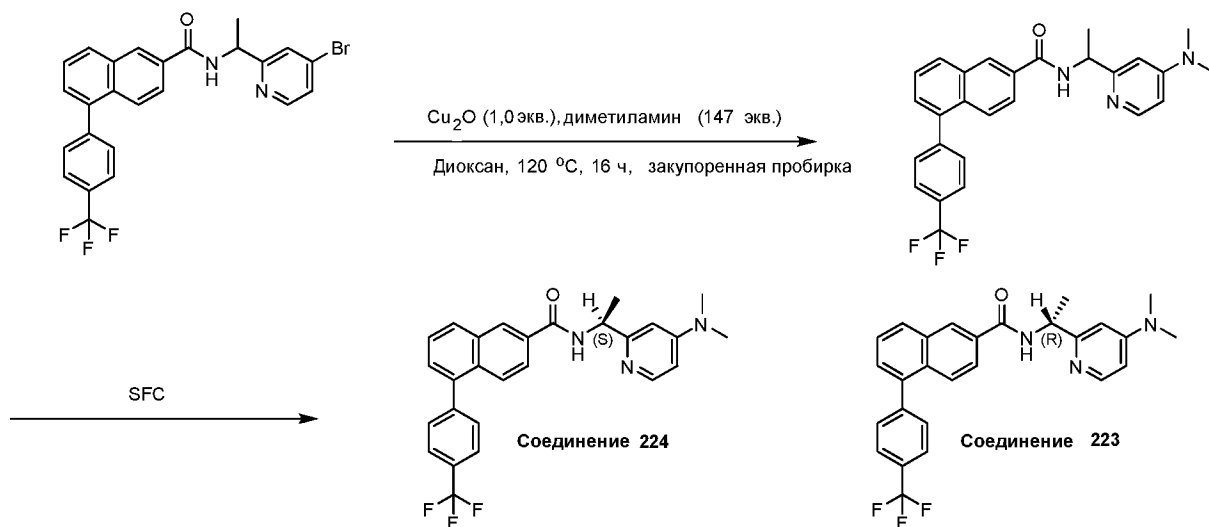
[00669] (3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метанамин (70 мг, 0,54 ммоль, 1 эквив.), 5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (187 мг, 0,65 ммоль, 1,2 эквив.), NATU (309 мг, 0,81 ммоль, 1,5 эквив.), DIEA (0,3 мл, 1,6 ммоль, 3 эквив.) и DMF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта, бесцветного твердого вещества (20 мг, 9%). LCMS [M+H]⁺= 428. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 4,91 (d, J=5,87 Гц, 2 H) 7,64 (dd, J=6,97, 1,10 Гц, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 3 H) 7,87 (d, J=8,80 Гц, 1 H) 7,94 (d, J=8,07 Гц, 2 H) 7,99 (dd, J=9,17, 1,83 Гц, 1 H) 8,17 (d, J=8,44 Гц, 1 H) 8,65 (d, J=1,47 Гц, 1 H) 9,74 (t, J=5,87 Гц, 1 H).

Пример 188: N-[(E)-5-амино-5-оксопент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 222)



[00670] К раствору соединения **217** (20 мг, 50 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (1 мл) добавляли Na_2CO_3 (26,8 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.) и H_2O_2 (1,18 г, 10,41 ммоль, 1 мл, 30% раствор, 205 экв.) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (5 мл), экстрагировали ЕА (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 49%-49%, 8,5 мин). При помощи LCMS и НЯМР подтверждали, что указанное соединение (4,5 мг, 11 мкмоль, 21,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,785 мин, масса расчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 412,14 m/z получено 413,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,51 - 6,42 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 5,69 - 5,15 (m, 2H), 3,69 (q, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,71 - 2,52 (m, 2H).

Пример 189: **(R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 223)** и **(S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 224)**



N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-

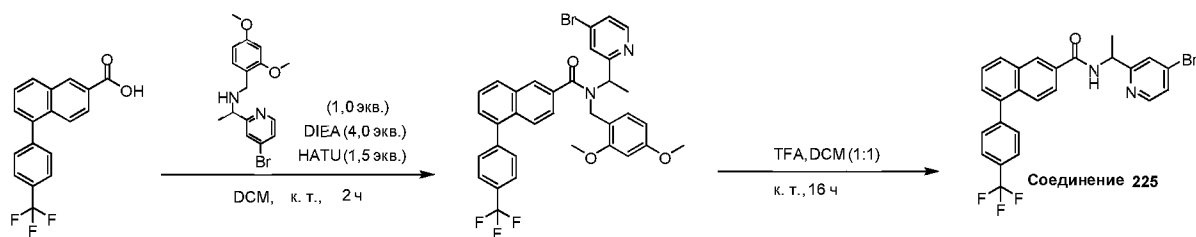
нафтамид

[00671] К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Me₂NH (2,67 г, 59,22 ммоль, 3 мл, 147,8 экв.) и Cu₂O (57,3 мг, 0,40 ммоль, 40,9 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч в закупоренной пробирке. Смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (15мл× 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (4g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~100%). Соединение N-[1-[4-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (136 мг, 0,29 ммоль, 72,5% выход) получали в виде желтого масла.

(R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 223) и (S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 224)

[00672] Рацемическое соединение N-[1-[4-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (95 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, мин). Соединение **223** (33,6 мг, 72,4 мкмоль, 35,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,807 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₄F₃N₃O 463,49 m/z, получено 464,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 2,6, 5,9 Гц, 1H), 5,13 (квин., J = 7,2 Гц, 1H), 2,93 (s, 6H), 1,49 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **224** (30,3 мг, 65,3 мкмоль, 31,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,812 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₄F₃N₃O 463,49 m/z, получено 464,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,50 (dd, J = 2,6, 5,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 2,94 (s, 6H), 1,50 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 190: N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 225)



N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

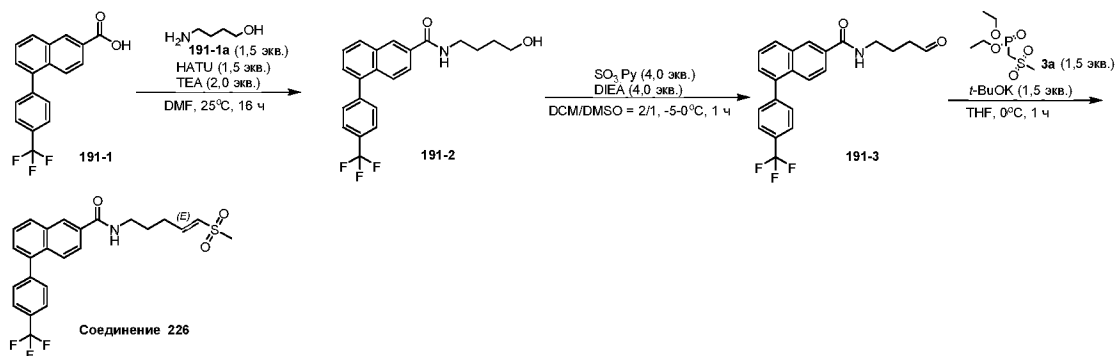
[00673] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (1 г, 3,16 ммоль, 1 экв.) и HATU (1,80 г, 4,74 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (1,63 г, 12,65 ммоль, 2,20 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли 1-(4-бром-2-пиридил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]этанамин (1,48 г, 3,16 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Затем к смеси добавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (40 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~40%) с получением N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (1,96 г, 2,99 ммоль, 94,4% выход) в виде желтого масла.

N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00674] К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (1,96 г, 3,02 ммоль, 1 экв.) в DCM (8 мл) добавляли TFA (38,50 г, 337,65 ммоль, 25,00 мл, 111,89 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Значение pH смеси нейтрализовали до 9~10 при помощи водн. NaOH (4 M). Водную фазу экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (20g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~60%) с получением N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (1,19 г, 2,36 ммоль, 78,18% выход) в виде желтого твердого вещества. Соединение N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (60 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) повторно очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE:0-50%). Указанное соединение (55 мг, 0,11 ммоль, 92,5% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI):

RT = 0,912 мин, масса расчит. для $C_{25}H_{18}BrF_3N_2O$ 499,32 m/z, получено 501,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,8, 9,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 4H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 5,24 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,55 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 191: N-[(E)-5-метилсульфонилпент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 226)



N-(4-гидроксибутил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00675]

К раствору соединения **191-1** (300 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NATU (541,0 мг, 1,42 ммоль, 1,5 экв.), соединение **191-1a** (126,8 мг, 1,42 ммоль, 0,13 мл, 1,5 экв.) и TEA (191,9 мг, 1,90 ммоль, 0,26 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл), экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (10 мл) и солевым раствором (10 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии. При помощи LCMS подтверждали, что соединение **191-2** (360 мг, 0,75 ммоль, 79,3% выход) получали в виде белого твердого вещества.

N-(4-оксобутил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00676]

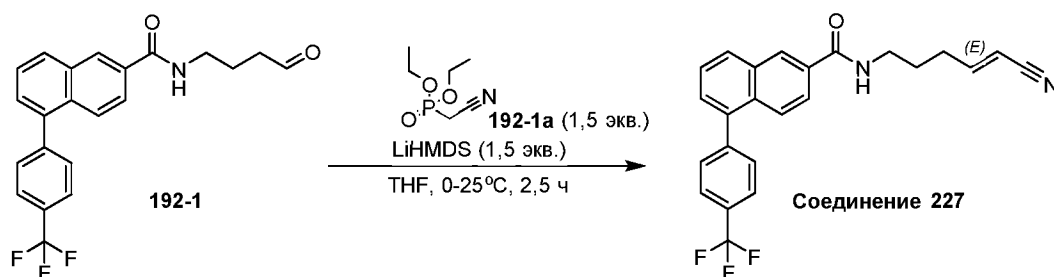
К раствору соединения **191-2** (310 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и DMSO (2,5 мл) добавляли DIEA (413,6 мг, 3,20 ммоль, 0,56 мл, 4 экв.) и $SO_3.Py$ (509,4 мг, 3,20 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (5 мл) и солевым раствором (10 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. При помощи НЯМР подтверждали, что соединение **191-3** (230 мг, 0,42 ммоль, 52,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$

Гц, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,63 - 7,60 (m, 3H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 3,57 (q, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,68 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,03 (q, $J = 6,7$ Гц, 2H).

***N*-[(*E*)-5-метилсульфонилпент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00677] К раствору соединения **191-3a** (44,8 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) в THF (1 мл) добавляли *трет*-БуОК (21,8 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем соединение **191-3** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли к смеси и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (5 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 63%-63%, 8 мин). Указанное соединение (15,8 мг, 34 мкмоль, 26,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,878 мин, масса расчит. для C₂₄H₂₂F₃NO₃S, 461,13 m/z получено 462,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 - 8,32 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Гц, 3H), 7,67 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (dd, $J = 1,0, 7,0$ Гц, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 15,3$ Гц, 1H), 6,40 (br t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,58 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,43 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,90 (квин., $J = 7,2$ Гц, 2H).

Пример 192: *N*-[(*E*)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 227)

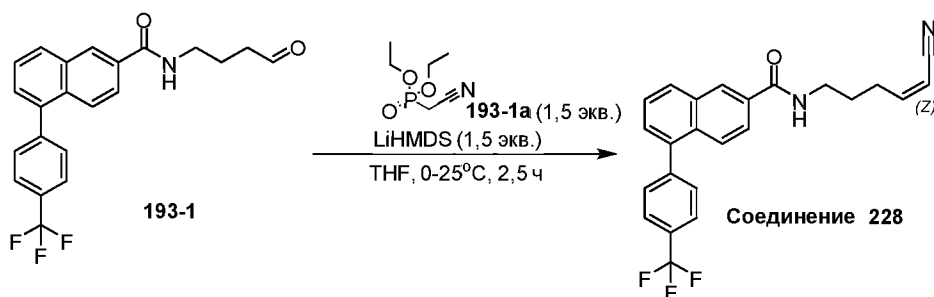


***N*-[(*E*)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00678] К раствору соединения **192-1a** (34,4 мг, 0,19 ммоль, 31 мкл, 1,5 экв.) в THF (1 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 0,19 мл, 1,5 экв.) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем соединение **192-1** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли к смеси и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (5 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин). Указанное соединение (14,9 мг, 36 мкмоль, 27,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,875 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₉F₃N₂O, 408,14 m/z получено 409,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,79 (br d, J = 6,5 Гц, 3H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,91 - 6,67 (m, 1H), 6,38 (br s, 1H), 5,44 (br d, J = 16,5 Гц, 1H), 3,57 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,38 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 2H).

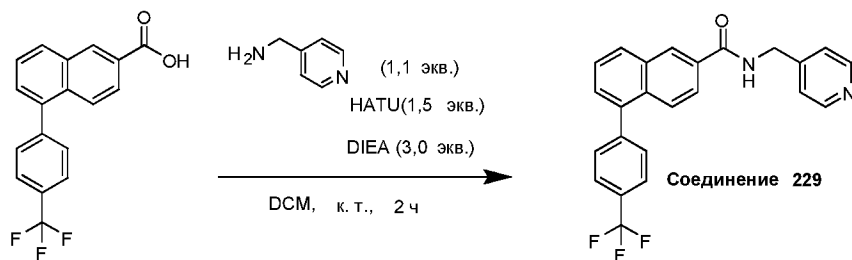
Пример 193: N-[(Z)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 228)



N-[(Z)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

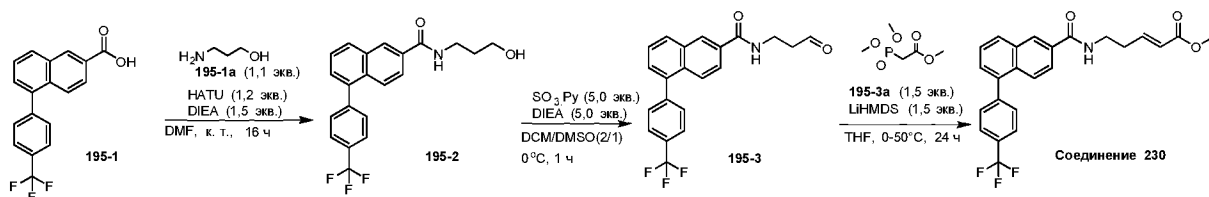
[00679] К раствору соединения **193-1a** (34,4 мг, 0,19 ммоль, 31 мкл, 1,5 экв.) в THF (1 мл) добавляли LHMDS (1 М, 0,19 мл, 1,5 экв.) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем соединение **193-1** (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли к смеси и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (5 мл), экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин). Указанное соединение (7,20 мг, 17 мкмоль, 13,3% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,875 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₉F₃N₂O, 408,14 m/z получено 409,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 - 8,42 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,61 (br d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,51 (br d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,67 - 6,50 (m, 2H), 5,43 (br d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,58 (q, J = 6,2 Гц, 2H), 2,59 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 2H).

Пример 194: N-(пиридин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 229)



[00680] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (61,3 мг, 0,47 ммоль, 82 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 4-пиридилметанамин (18,8 мг, 0,17 ммоль, 17 мкл, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 5:1). Указанное соединение (21,0 мг, 51,2 мкмоль, 32,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,842 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₇F₃N₂O 406,40 m/z получено 407,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 - 8,49 (m, 3H), 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 0,9, 7,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H).

Пример 195: метил(E)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еноат (соединение 230)



N-(3-гидроксипропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00681] К раствору соединения **195-1** (0,6 г, 1,96 ммоль, 1 экв.), HATU (894,4 мг, 2,35 ммоль, 1,2 экв.) и соединения **195-1a** (161,9 мг, 2,16 ммоль, 0,16 мл, 1,1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли TEA (297,5 мг, 2,94 ммоль, 0,4 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (30 мл) и промывали соевым раствором (2 × 10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Соединение **195-2** (720 мг, 1,93 ммоль, 98,3% выход) использовали сразу

на следующей стадии в виде белого твердого вещества.

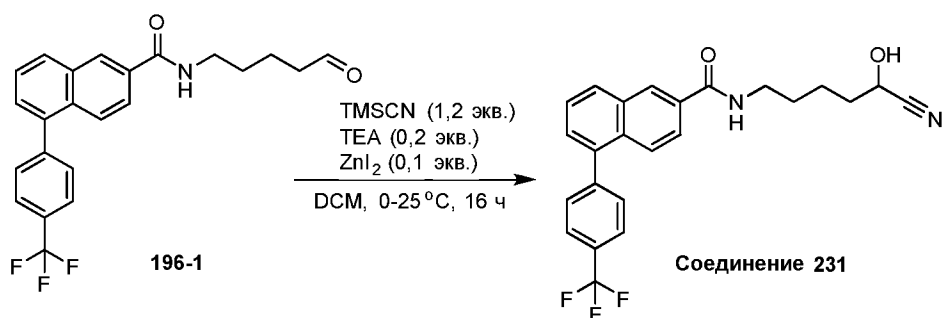
N-(3-оксопропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00682] К раствору соединения **195-2** (0,7 г, 1,87 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (1,21 г, 9,37 ммоль, 1,63 мл, 5 экв.), DMSO (5 мл), а затем SO₃.Py (1,49 г, 9,37 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:1) с получением соединения **195-3** (0,47 г, 1,27 ммоль, 67,5% выход) в виде белого твердого вещества.

метил(Е)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еноат

[00683] К раствору соединения **195-3а** (73,5 мг, 0,4 ммоль, 58,3 мкл, 1,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М, 0,4 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Через 10 мин добавляли соединение **195-3** (0,1 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл). Реакцию нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 32 ч. Реакцию гасили нас. NH₄Cl (10 мл) и промывали EA (2×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Реакцию очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 59%-89%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (3,5 мг, 8,1 мкмоль, 3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,984 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₀F₃NO₃, 427,14 m/z получено 428,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 1H), 6,35 (br s, 1H), 5,97 (br d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 2H).

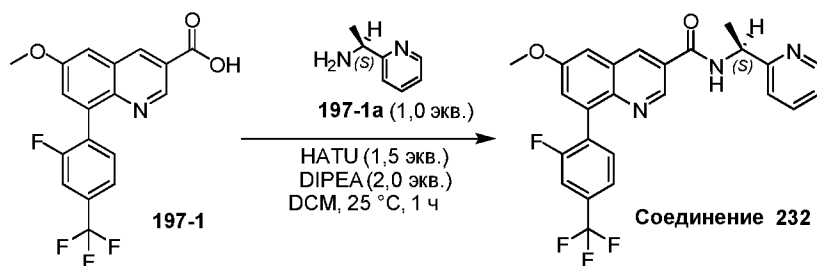
Пример 196: N-(5-циано-5-гидрокси-пентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 231)



[00684] К раствору соединения **196-1** (200 мг, 0,50 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TMSCN (59,6 мг, 0,60 ммоль, 75 мкл, 1,2 экв.), диодцинк (15,9 мг, 50 мкмоль,

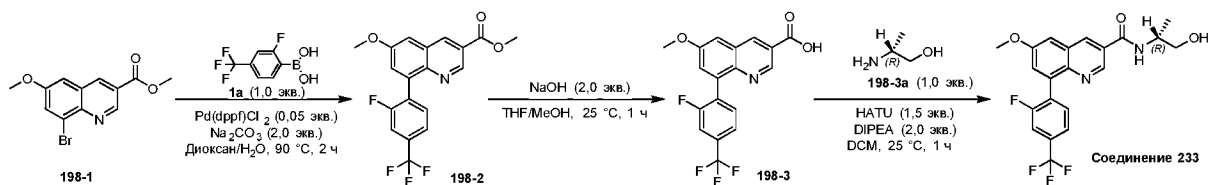
0,1 экв.) и TEA (10,1 мг, 0,1 ммоль, 14 мкл, 0,2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EA (20 мл), промывали 1 М.НCl (10 мл), H₂O (5 мл) и соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Указанное соединение (130 мг, 0,30 ммоль, 60,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,879 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₁F₃N₂O₂, 426,16 m/z получено 427,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,54 (q, J = 6,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,56 (br d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 2H).

Пример 197: (S)-8-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 232)



[00685] К раствору соединения **197-1** (25,0 мг, 68,4 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **197-1a** (8,3 мг, 68,4 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (17,6 мг, 0,13 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (39,0 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 55%-85%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (8,85 мг, 27,5 % выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,862 мин, масса рассчит. для C₂₅H₁₉F₄N₃O₂ 469,14, m/z получено 470,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 5,3, 7,0 Гц, 1H), 5,43 - 5,34 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

Пример 198: (R)-8-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксихинолин-3-карбоксамид (соединение 233)



Метил-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метоксихинолин-3-карбоксилат

[00686] К раствору соединения **198-1** (200,0 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.), соединения **198-1a** (140,4 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (143,1 мг, 1,35 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24,7 мг, 33,7 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 5:1) с получением соединения **198-2** (180 мг, 70,2 выход) в виде белого твердого вещества.

8-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метоксихинолин-3-карбоновая кислота

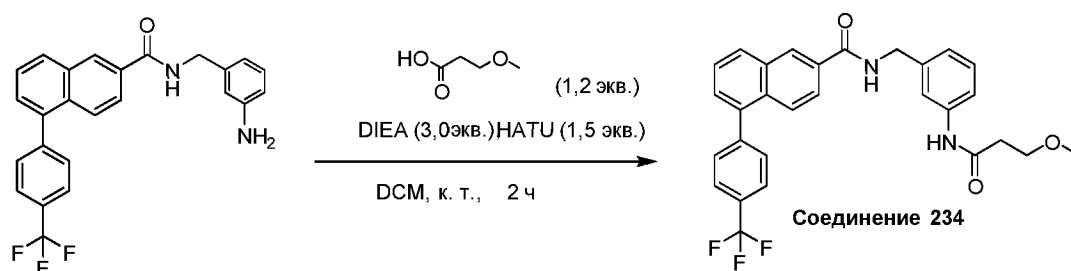
[00687] К раствору соединения **198-2** (150,0 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в THF (0,6 мл) и MeOH (0,2 мл) добавляли NaOH (1 М, 0,79 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 М) до 5, а затем суспензию экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **198-3** (130 мг, 90,0% выход) в виде белого твердого вещества.

(R)-8-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксихинолин-3-карбоксамид

[00688] К раствору соединения **198-3** (25,0 мг, 68,4 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **198-3a** (5,1 мг, 68,4 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (17,6 мг, 0,13 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (39,0 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 \times 50 10u; подвижная фаза: [вода (0,05%

гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (14,48 мг, 50,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,887 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₈F₄N₂O₃ 422,13, m/z получено 423,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 199: N-(3-(3-метоксипропанамидо)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 234)



N-(3-(3-метоксипропанамидо)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

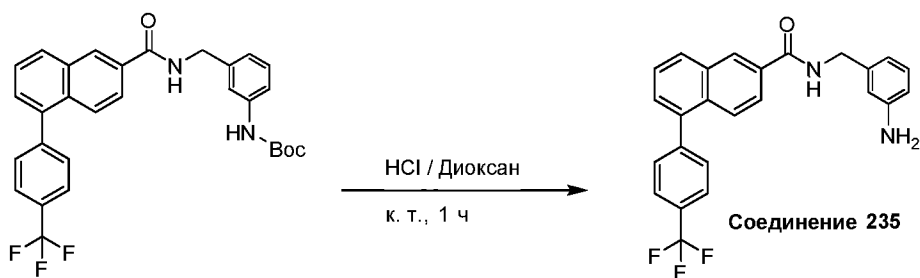
[00689]

Смесь

N-[(3-аминофенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]

нафталин-2-карбоксамида (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 3-метоксипропановой кислоты (14,8 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (46,1 мг, 0,35 ммоль, 3 экв.) и HATU (67,8 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-90%, 7,8 мин). Указанное соединение (35 мг, 68,4 мкмоль, 57,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,980 мин, масса расчит. для C₂₉H₂₅F₃N₂O₃ 506,52 m/z, получено 507,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,61 (dt, J = 3,0, 7,9 Гц, 4H), 7,50 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,60 (br d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,63 (t, J = 5,6 Гц, 2H).

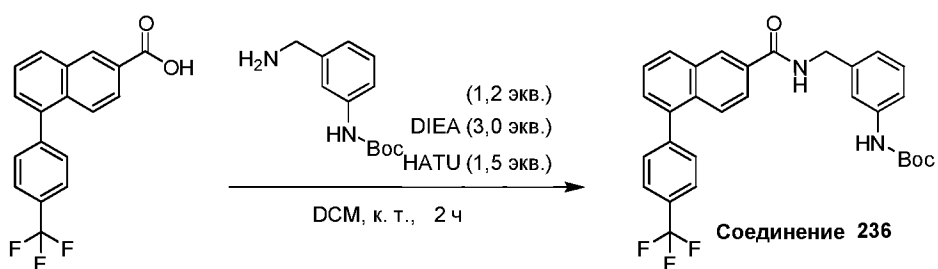
Пример 200: N-(3-аминобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 235)



N-(3-аминобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00690] Смесь трет-бутил-N-[3-[[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]метил]фенил]карбамата (400 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) и HCl/диоксана (4 М, 0,19 мл, 1 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Соединение N-[(3-аминофенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (350 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (30 мг) очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; V%: 57%-87%, 7,8 мин). Указанное соединение (10 мг, 23,3 мкмоль, 32,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,888 мин, масса расчит. для C₂₅H₁₉F₃N₂O 420,43 m/z, получено 421,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,58 - 6,41 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,41 (d, J = 5,9 Гц, 2H)

Пример 201: трет-бутил(3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)фенил)карбамат (соединение 236)

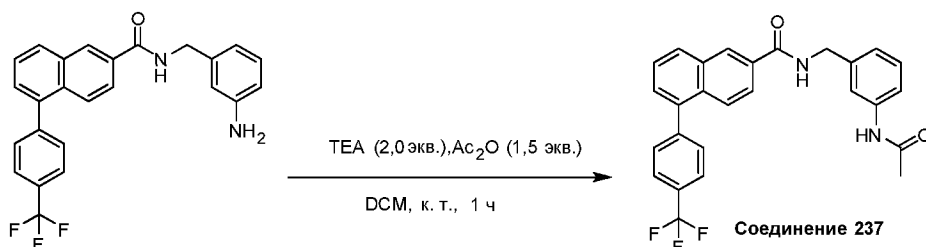


трет-бутил(3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)фенил)карбамат

[00691] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) и HATU (90,1 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем трет-бутил-N-[3-(аминометил)фенил]карбамат (42,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси и смесь

перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 70%-100%, 7 мин). Указанное соединение (30 мг, 57,0 мкмоль, 36,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,967 мин, масса рассчит. для C₃₀H₂₇F₃N₂O₃ 520,45 m/z, получено 463,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 4H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

Пример 202: N-(3-ацетамидобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 237)

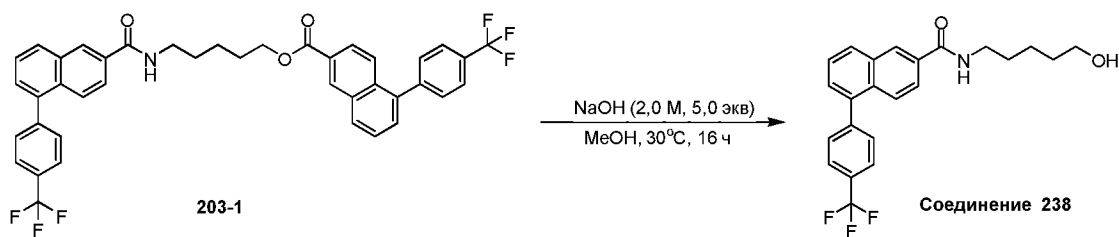


N-(3-ацетамидобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00692] Смесь N-[(3-аминофенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]

нафталин-2-карбоксамида (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), TEA (24,0 мг, 0,23 ммоль, 33,1 мкл, 2 экв.) и Ac₂O (18,2 мг, 0,17 ммоль, 16,7 мкл, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 65%-95%, 7 мин). Указанное соединение (15 мг, 32,1 мкмоль, 27,0% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,967 мин, масса рассчит. для C₂₇H₂₁F₃N₂O₂ 462,42 m/z, получено 463,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 4H), 7,63 - 7,57 (m, 4H), 7,51 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,44 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,69 (br s, 1H), 4,69 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,59 (s, 4H).

Пример 203: N-(5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 238)

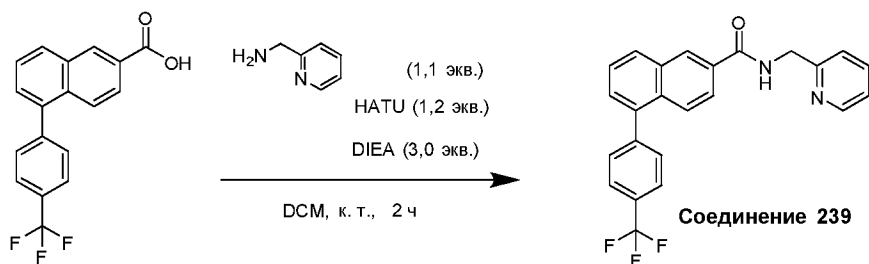


N-(5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

[00693]

К раствору соединения **203-1** (60 мг, 85 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,21 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Значение pH водной фазы доводили до 6 при помощи 1 М. водн. HCl и экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7,8 мин). Указанное соединение (20 мг, 49 мкмоль, 57,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,825 мин, масса расчит. для C₂₃H₂₂F₃NO₂, 401,16 m/z получено 402,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,78 (br d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,60 (br d, J = 7,6 Гц, 3H), 7,50 (br d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,42 (br s, 1H), 3,69 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,55 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 4H), 1,57 - 1,48 (m, 2H).

Пример 204: N-(пиридин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 239)



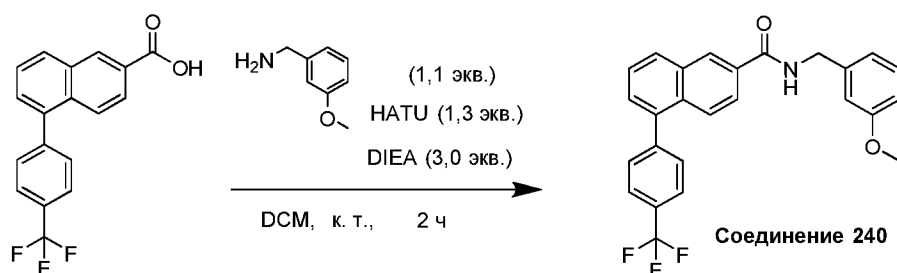
N-(пиридин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00694]

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (61,3 мг, 0,47 ммоль, 82 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 2-пиридилметанамин (18,8 мг, 0,17 ммоль, 17 мкл, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

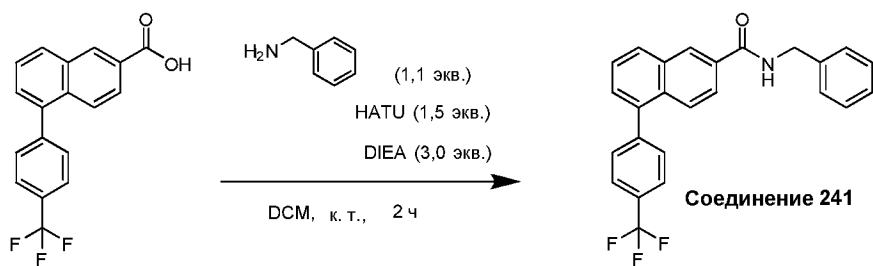
вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 51% - 81%, 8,5 мин). Указанное соединение (17,6 мг, 43,4 мкмоль, 27,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,876 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₇F₃N₂O 406,40 m/z получено 407,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 - 8,52 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 1,0, 7,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 5,4, 7,1 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H).

Пример 205: N-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 240)



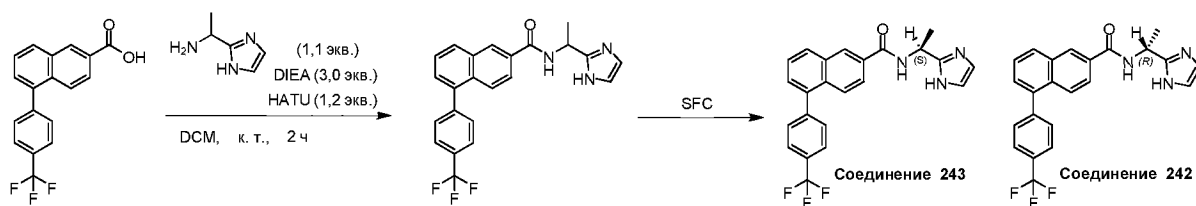
[00695] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (78,1 мг, 0,20 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (61,3 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем (3-метоксифенил)метанамин (23,8 мг, 0,17 ммоль, 22,2 мкл, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 3:1). Указанное соединение (28,5 мг, 64,4 мкмоль, 40,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,038 мин, масса расчит. для C₂₆H₂₀F₃NO₂ 435,44 m/z получено 436,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 3H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Пример 206: N-бензил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 241)



[00696] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (61,2 мг, 0,47 ммоль, 82 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем бензилметанамин (18,6 мг, 0,17 ммоль, 18 мкл, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 5:1). Указанное соединение (28,8 мг, 70,8 мкмоль, 44,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,048 мин, масса рассчит. для C₂₅H₁₈F₃NO 405,41 m/z получено 406,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 4,62 (s, 2H).

Пример 207: (R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 242) и (S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 243)



N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

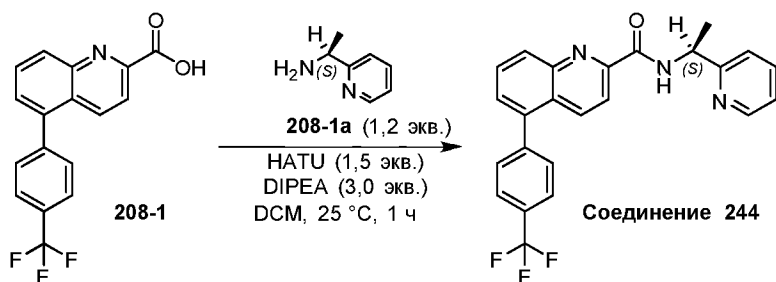
[00697] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (217,3 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.), DIPEA (266,3 мг, 2,06 ммоль, 0,35 мл, 3 экв.) и HATU (391,8 мг, 1,03 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-(1H-имидазол-2-ил)этанамин (84 мг, 0,75 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C₁₈ 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 22%-52%, 8,5 мин). Соединение N-[1-(1H-имидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (43,5 мг, 0,10 ммоль, 15,4% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 242) и (S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 243)

[00698] Рацемическое соединение N-[1-(1H-имидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (43,5 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC и отделяли методом SFC (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C (250 мм×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 40%-40%, мин). Соединение **242** (39,8 мг, 97,2 мкмоль, 91,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,850 мин, масса расчит. для C₂₃H₁₈F₃N₃O 409,40 m/z получено 410,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 3H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,34 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **243** (6,4 мг, 15,0 мкмоль, 14,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,850 мин, масса расчит. для C₂₃H₁₈F₃N₃O 409,40 m/z получено 410,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,33 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 208: (S)-N-(1-(Пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид (соединение 244)

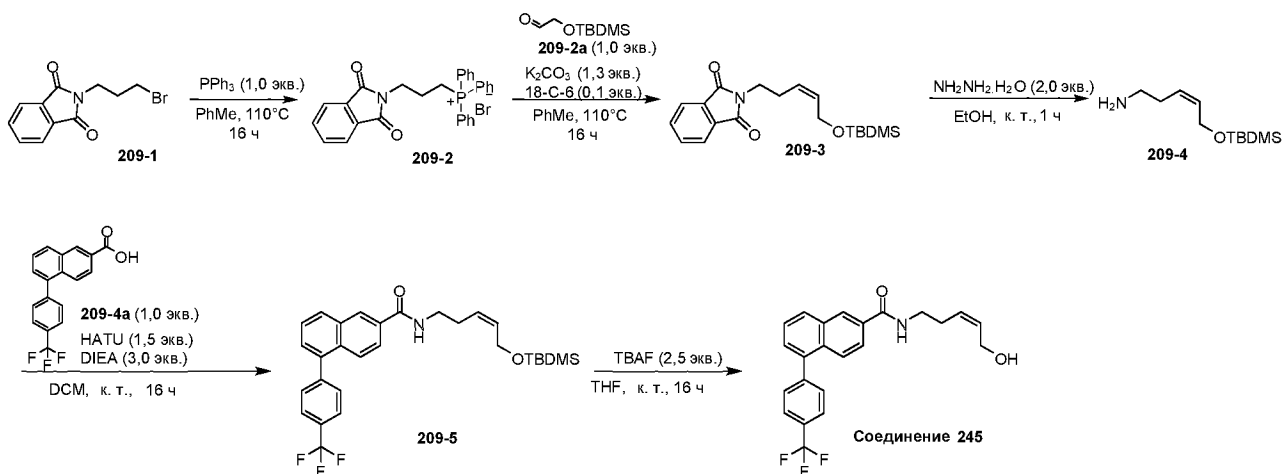


(S)-N-(1-(Пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид

[00699] К раствору соединения **208-1** (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв., HCl), соединения **208-1a** (20,7 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (54,8 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (80,6 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 63%-93%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (35,40 мг, 58,8% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,892 мин, масса расчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 421,14, m/z получено 422,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 3H), 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,70 (dt, $J = 1,8$, 7,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 209: N-[(E)-5-гидроксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 245)



2-[3-[ВЛАН(трифенил)-фосфанил]пропил]изоиндолин-1,3-дион;

[00700] К раствору соединения **209-1** (2 г, 7,46 ммоль, 1 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли PPh_3 (1,96 г, 7,46 ммоль, 1 экв.). Реакцию нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении. Соединение **209-2** (3,5 г, 6,60 ммоль, 88,46% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,94 - 7,84 (m, 7H), 7,81 - 7,72 (m, 12H), 3,80 - 3,64 (m, 4H), 2,00 - 1,88 (m, 2H).

2-[(Z)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-3-енил]изоиндолин-1,3-дион;

[00701] К раствору соединения **209-2** (0,3 г, 0,56 ммоль, 1 экв.) и соединения **209-2a** (98,5 мг, 0,56 ммоль, 107,75 мкл, 1 экв.) в PhMe (10 мл) добавляли K_2CO_3 (101,6 мг, 0,73 ммоль, 1,3 экв.) и 18-CROWN-6 (14,9 мг, 56,5 мкмоль, 0,1 экв.). Реакцию нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:5) с получением соединения **209-3** (130 мг, 0,28 ммоль, 49,8% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (dd, $J = 3,1$, 4,8 Гц, 2H), 7,70 (dd, $J = 3,0$, 5,0 Гц, 2H), 5,64 - 5,55 (m, 1H),

5,49 - 5,36 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,73 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,45 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,84 (s, 8H), 0,00 (s, 6H)

(Z)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-3-ен-1-амин;

[00702] К раствору соединения **209-3** (120,0 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в EtOH (3 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40,9 мг, 0,69 ммоль, 39,7 мкл, 85% раствор, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Соединение **209-4** (50 мг, 0,23 ммоль, 66,8% выход) использовали сразу на следующей стадии в виде бесцветного масла.

N-[(Z)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

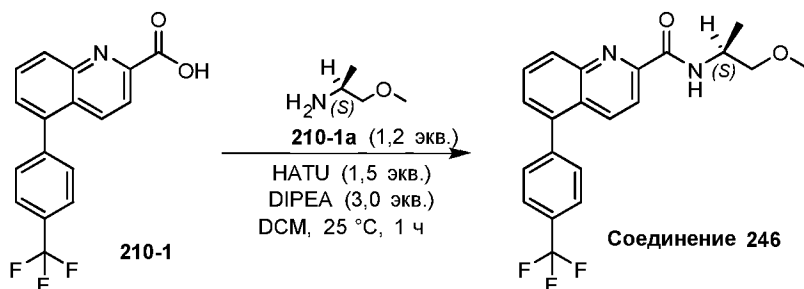
[00703] К раствору соединения **209-4a** (73,4 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), HATU (132,3 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (90,0 мг, 0,69 ммоль, 0,12 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) добавляли соединение **209-4** (50,0 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали H_2O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:5) с получением соединения **209-5** (100 мг, 0,18 ммоль, 78,0% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,45 (br s, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,58 - 5,51 (m, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 2H), 3,58 (q, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,48 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 0,89 - 0,82 (m, 9H), 0,03 (s, 6H).

N-[(E)-5-гидроксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид

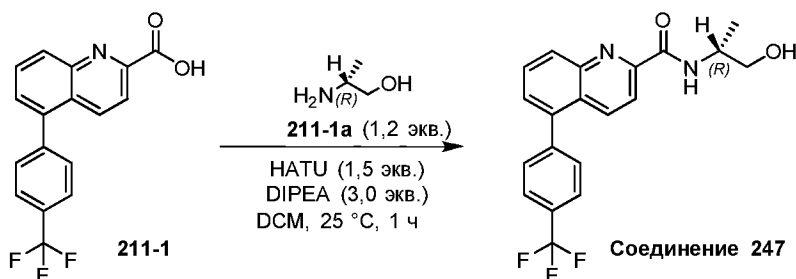
[00704] К раствору соединения **209-5** (90,0 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли TBAF (1 M, 0,43 мл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE=1:10~1:0) с получением указанного соединения (35 мг, 85,8 мкмоль, 49,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,932 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$, 399,14 m/z получено 422,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,78 (br d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,25 (br d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,59 (q, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,52 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,64 (br s, 1H).

Пример 210: (S)-N-(1-Метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)

хинолин-2-карбоксамид (соединение 246)

**(S)-N-(1-Метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид**

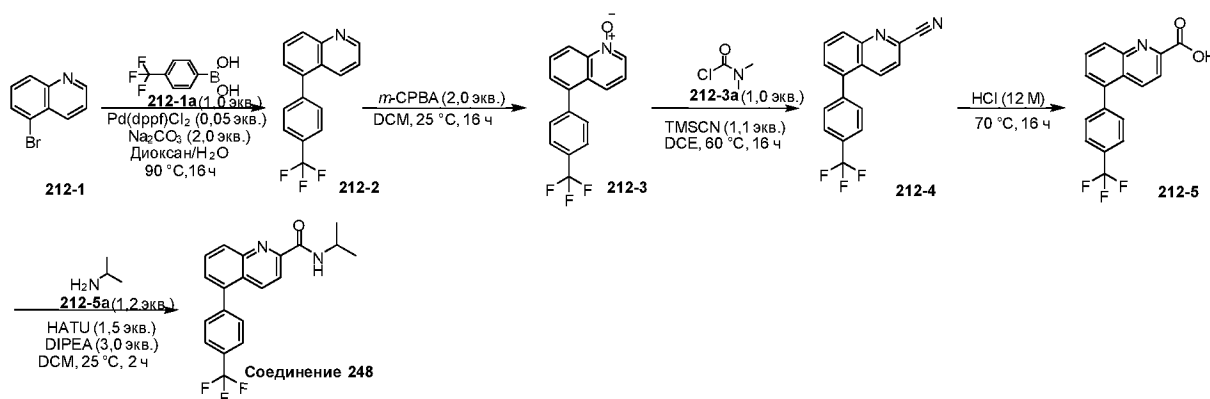
[00705] К раствору соединения **210-1** (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв., HCl), соединения **210-1a** (15,1 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (54,8 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли HATU (80,6 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 63%-93%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (36,03 мг, 64,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =1,011 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,14, m/z получено 389,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 3,57 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 211: (R)-N-(1-Гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид (соединение 247)**(R)-N-(1-Гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид**

[00706] К раствору соединения **211-1** (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв., HCl), соединения **211-1a** (12,7 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (54,8 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.) в

DCM (2 мл) добавляли HATU (80,6 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 54%-54%, 11 мин) с получением указанного соединения (6,84 мг, 11,4% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,921 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,12, m/z получено 375,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,73 (dd, *J* = 1,0, 7,3 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 212: *N*-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид (соединение 248)



5-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин

[00707] К раствору соединения 212-1 (500,0 мг, 2,40 ммоль, 1,0 экв.), соединения 212-1a (456,4 мг, 2,40 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (509,4 мг, 4,81 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (87,9 мг, 0,12 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 10:1) с получением соединения 212-2 (600 мг, 91,3% выход) в виде светло-желтого масла.

5-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин-1-оксид

[00708] К раствору соединения 212-2 (500,0 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в DCM

(10 мл) добавляли *m*-CPBA (742,9 мг, 3,66 ммоль, 85%, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaOH (30 мл, 1 М) и полученную смесь экстрагировали DCM (50 мл× 2). Объединенные органические слои промывали NaOH (25 мл, 1М), соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **212-3** (480 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

5-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин-2-карбонитрил

[00709] К раствору соединения **212-3** (480,0 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (6 мл) добавляли TMSCN (181,0 мг, 1,83 ммоль, 1,1 экв.) и соединение **212-3a** (178,4 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (30 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 10:1) с получением соединения **212-4** (450 мг, 90,9% выход) в виде белого твердого вещества.

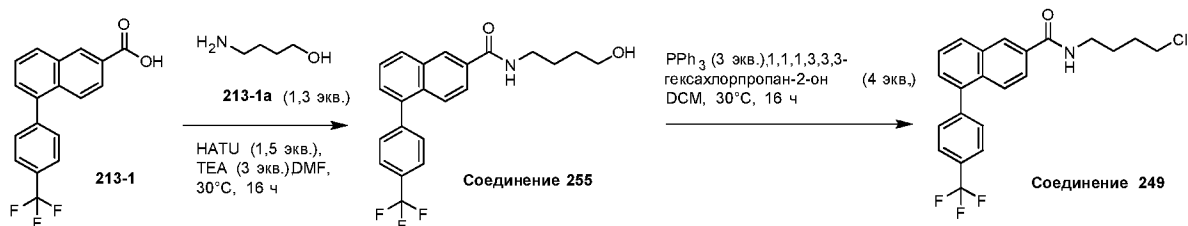
5-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоновая кислота

[00710] Смесь соединения **212-4** (450,0 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (5 мл, 12 М) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, а затем суспензию фильтровали с получением соединения **212-5** (500 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

***N*-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид**

[00711] К раствору соединения **212-5** (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв., HCl), соединения **212-5a** (10,0 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (54,8 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли NATU (80,6 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 65%-95%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (29,20 мг, 57,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,032 мин, масса рассчит. для C₂₀H₁₇F₃N₂O 358,13, m/z получено 359,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

Пример 213: *N*-(4-хлорбутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 249) и *N*-(4-гидроксibuтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 255)



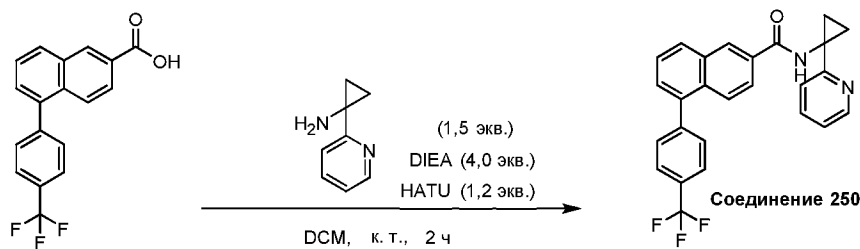
***N*-(4-гидроксibuтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 255)**

[00712] К раствору соединения **213-1** (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), соединения **213-1a** (18,3 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и HATU (90,2 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли TEA (48,0 мг, 0,47 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~100% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 20 мл/мин) с получением соединения **255** (50 мг, 0,13 ммоль, 81,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,814 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,14, m/z получено 388,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 6,65 (brs, 1H), 3,77 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,59 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H).

***N*-(4-хлорбутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 249)**

[00713] К раствору соединения **255** (30 мг, 77,4 мкмоль, 1 экв.) и PPh₃ (60,9 мг, 0,23 ммоль, 3 экв.) в DCM (2 мл) при 30°C добавляли 1,1,1,3,3,3-гексахлорпропан-2-он (82,0 мг, 0,31 ммоль, 4 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~50% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 20 мл/мин) с получением соединения **249** (21,8 мг, 53,7 мкмоль, 69,4% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,921 мин, масс. расчит. для C₂₂H₁₉ClF₃NO 405,11, m/z получено 405,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,34 (brs, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 4H), 1,97 - 1,82 (m, 4H).

Пример 214: N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 250)

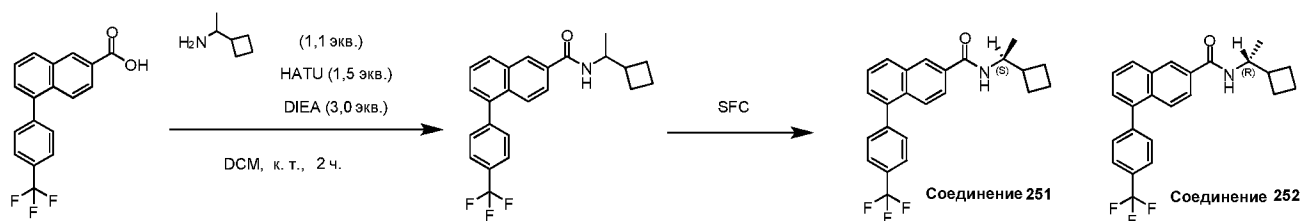


N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00714]

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (61,3 мг, 0,47 ммоль, 82,6 мкл, 3 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли 1-(2-пиридил)циклопропанамин (127,2 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 60%-90%, 9,5 мин). Указанное соединение (26,3 мг, 60,8 мкмоль, 38,4% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,784 мин, масса рассчит. для C₂₆H₁₉F₃N₂O 432,44 m/z получено 455,1 [M+Na]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 4H), 7,61 (dd, J = 1,0, 7,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (dt, J = 1,0, 6,1 Гц, 1H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 2H).

Пример 215: (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 251) и (R)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 252)



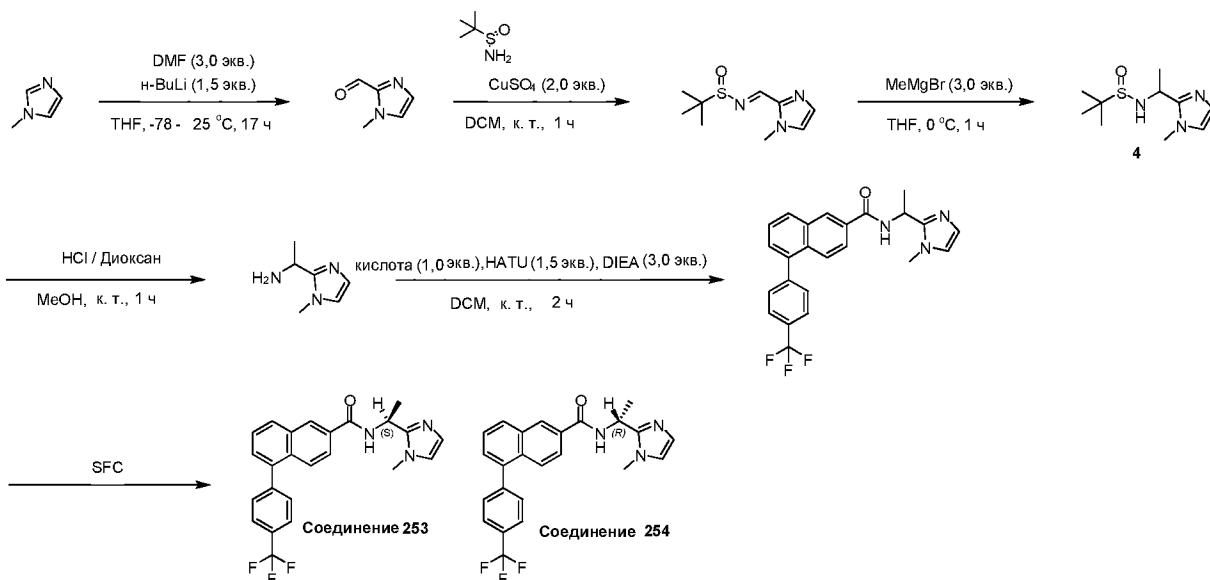
N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00715] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-циклобутилэтанамин (47,1 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв., HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1:0 - 5:1). Соединение N-(1-циклобутилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (99 мг, 0,24 ммоль, 78,0% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 251) и (R)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 252)

[00716] Рацемическое соединение N-(1-циклобутилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (99 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) отделяли методом SFC (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ETOH]; В%: 40%-40%, мин). Соединение **252** (10,7 мг, 26,8 мкмоль, 10,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,065 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₂F₃NO 397,43 m/z получено 398,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 4H), 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 2,50 (br d, J = 6,0 Гц, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,77 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,5 Гц, 3H). Соединение **251** (12,7 мг, 31,8 мкмоль, 12,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,068 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₂F₃NO 397,43 m/z получено 398,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 4H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 216: (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 253) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 254)



1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид

[00717] К раствору 1-метилимидазола (3 г, 36,54 ммоль, 2,91 мл, 1 экв.) в THF (30 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 21,92 мл, 1,5 экв.) при -78°C в атмосфере N_2 . После перемешивания 1 ч DMF (8,01 г, 109,62 ммоль, 8,43 мл, 3 экв.) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение еще 16 ч при 25°C . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 1:1). Соединение 1-метилимидазол-2-карбальдегида (1 г, 9,08 ммоль, 24,8% выход) получали в виде желтого масла.

(E)-2-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пропан-2-сульфинамид

[00718] Смесь 1-метилимидазол-2-карбальдегида (1 г, 9,08 ммоль, 1 экв.), CuSO_4 (2,90 г, 18,16 ммоль, 2,79 мл, 2 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (660,4 мг, 5,45 ммоль, 0,6 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 0:1). Соединение (NE)-2-метил-N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пропан-2-сульфинамид (500 мг, 2,34 ммоль, 25,8% выход) получали в виде желтого масла.

2-метил-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамид

[00719] К раствору (NE)-2-метил-N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пропан-2-сульфинамида (500 мг, 2,34 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 М, 2,34 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, EA/MeOH=1/0 - 5:1). Соединение 2-метил-N-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этил]пропан-2-сульфинамид (90 мг, 0,39 ммоль, 16,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этанамин

[00720] Смесь 2-метил-N-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этил]пропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) и HCl/диоксана (4 M, 98,11 мкл, 1 экв.) в MeOH (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Соединение 1-(1-метилимидазол-2-ил)этанамин (50 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества.

N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

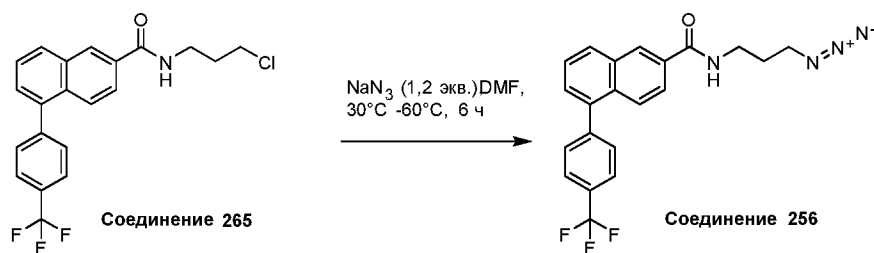
[00721] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (126,3 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.), DIPEA (154,8 мг, 1,20 ммоль, 0,20 мл, 3 экв.) и NATU (227,8 мг, 0,59 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-(1-метилимидазол-2-ил)этанамин (50 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 55%-85%, 7 мин). Соединение N-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (45 мг, 0,10 ммоль, 26,6% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 253) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 254)

[00722] Соединение N-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (45 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, мин). Соединение **253** (15 мг, 35,4 мкмоль, 33,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,868 мин, масса расчит. для C₂₄H₂₀F₃N₃O 423,43 m/z получено 424,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 1,3, 7,0

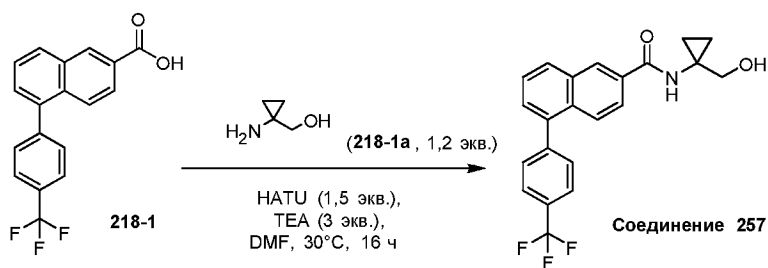
Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,53 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). Соединение **254** (15 мг, 35,4 мкмоль, 33,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,871 мин, масса расчит. для $C_{24}H_{20}F_3N_3O$ 423,43 m/z получено 424,0[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 4H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 1,1, 7,1$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 3H), 3,22 - 3,18 (m, 9H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 217: N-(3-азидопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 256)



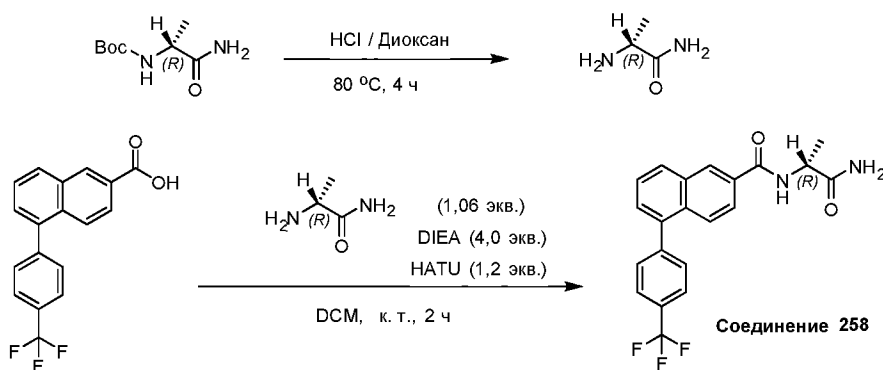
[00723] К раствору соединения **265** (25 мг, 63,8 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли NaN₃ (5,0 мг, 76,6 мкмоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (содержащего некоторое количество DMF). Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 10μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 59%-89%, 10 мин) с получением соединения **256** (15,8 мг, 39,7 мкмоль, 62,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,898 мин, масс. расчит. для $C_{21}H_{17}F_3N_4O$ 398,14, m/z получено 399,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (dd, $J = 1,1, 7,2$ Гц, 1H), 6,55 (brs, 1H), 3,64 (q, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,51 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,98 (квин., $J = 6,5$ Гц, 2H).

Пример 218: N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 257)



[00724] К раствору соединения **218-1** (25 мг, 79 мкмоль, 1 экв.) и HATU (45,1 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **218-1a** (8,3 мг, 95 мкмоль, 1,2 экв.) и TEA (24,0 мг, 0,24 ммоль, 33 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 49%-79%, 9 мин) с получением указанного соединения (16 мг, 42 мкмоль, 52,5% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,819 мин, масс. расчит. для C₂₂H₁₈F₃NO₂ 385,13, m/z получено 386,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,94 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 1,10 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 2H)

Пример 219: (R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 258)

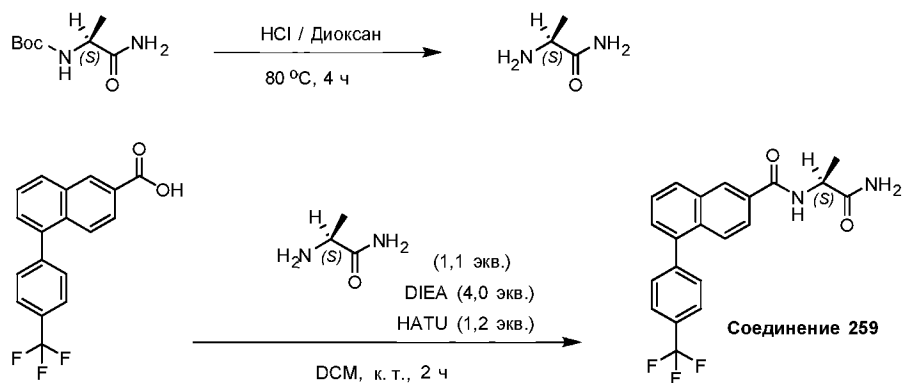


(R)-2-аминопропанамид

[00725] К раствору трет-бутил-N-[(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (1 г, 5,31 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 15 мл, 11,29 экв.) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение (2R)-2-аминопропанамид (412 мг, 3,31 ммоль, 62,2% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00726] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (72,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (81,7 мг, 0,63 ммоль, 0,11 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при той же температуре (25°C) в течение 0,5 ч, а затем добавляли (2R)-2-аминопропанамид (20,8 мг, 0,16 ммоль, 1,06 экв., HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин). Указанное соединение (36 мг, 93,1 мкмоль, 58,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,788 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₇F₃N₂O₂ 386,37m/z получено 409,0 [M+Na]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 - 8,58 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,49 (квин., J = 7,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

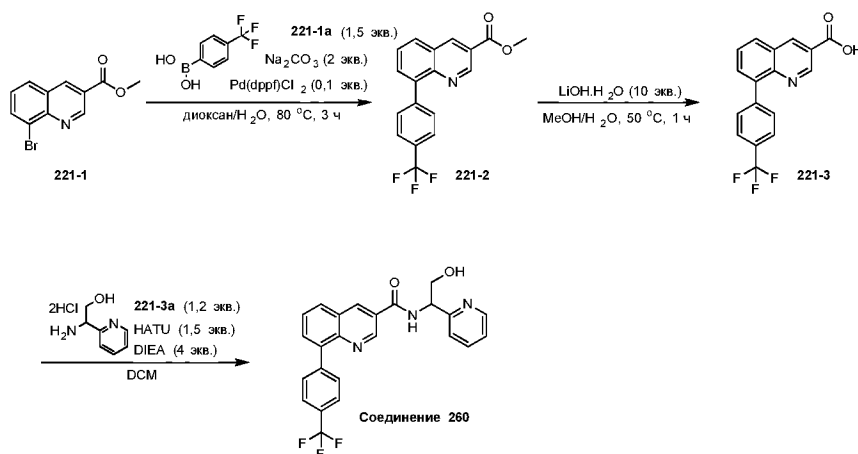
Пример 220: (S)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 259)**(S)-2-аминопропанамид**

[00727] К раствору трет-бутил-N-[(1S)-2-амино-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (1 г, 5,31 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 15 мл, 11,29 экв.) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение (2S)-2-аминопропанамид (400 мг, 3,21 ммоль, 60,44% выход, HCl) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(S)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00728] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) и HATU (144,2 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (3 мл) добавляли DIEA (163,4 мг, 1,26 ммоль, 0,22 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли (2S)-2-аминопропанамид (43,3 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EA (30мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин). Указанное соединение (80 мг, 0,20 ммоль, 65,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,789 мин, масса расчит. для C₂₁H₁₇F₃N₂O₂ 386,37m/z получено 409,0 [M+Na]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,59 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,49 (квин., J = 7,2 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 221: N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 260)

**метил-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксилат**

[00729] К смеси соединения **221-1** (100 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) и соединения **221-1a** (107,1 мг, 0,56 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Na₂CO₃ (79,7 мг, 0,75 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (27,5 мг, 37,6 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. При помощи LCMS обнаруживали требуемое соединение. Смесь охлаждали до 25°C, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой

промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/петролейный эфир = 0% - 20%) с получением метильного соединения **221-2** (110 мг, 0,32 ммоль, 84,8% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,912 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ 331,08, m/z получено 331,9 [M+H]⁺.

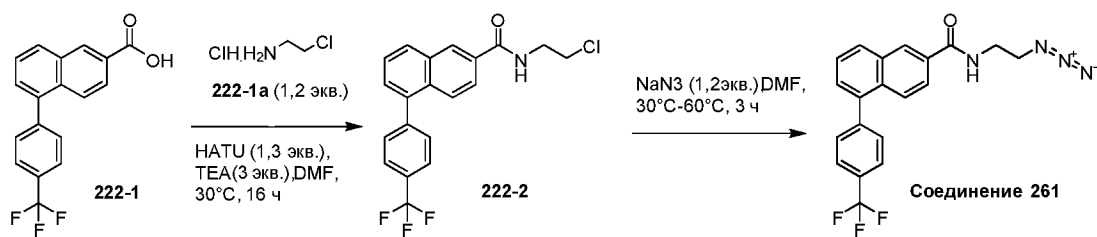
8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота

[00730] К смеси соединения **221-2** (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (126,7 мг, 3,02 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали. Остаток разбавляли водой (15 мл), значение pH доводили до 5~6 при помощи HCl (1 M), экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **221-3** (100 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,819 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ 317,07, m/z получено 317,9 [M+H]⁺.

N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00731] К смеси соединения **221-3** (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и HATU (89,9 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (81,5 мг, 0,63 ммоль, 0,11 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Соединение **221-3a** (39,9 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв., 2 HCl соль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS обнаруживали требуемое соединение. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 45%-75%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (39,6 мг, 90,7 мкмоль, 57,5% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,723 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 437,14, m/z получено 438,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,38 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,20 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 7H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 5,43 - 5,39 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 1H).

Пример 222: **N-(2-азидоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 261)**



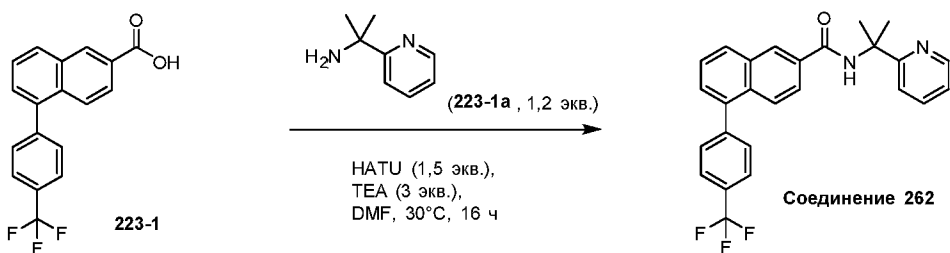
N-(2-хлорэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00732] К раствору соединения **222-1** (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), соединения **222-1a** (22,0 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв., HCl) и HATU (78,1 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли TEA (48,0 мг, 0,47 ммоль, 66 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~50% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 30 мл/мин) и преп.-TLC (PE:EA = 3:1, UV) с получением соединения **222-2** (40 мг, 89,6 мкмоль, 56,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,886 мин, масс. расчит. для C₂₀H₁₅ClF₃NO 377,08, m/z получено 377,9 [M+H]⁺.

N-(2-азидоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

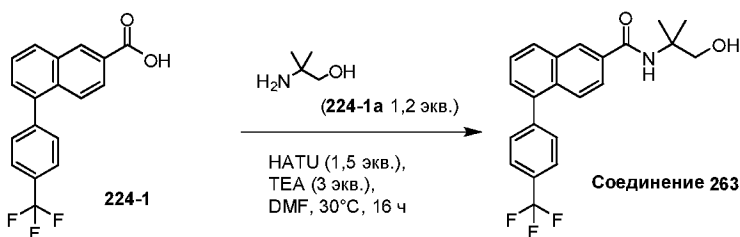
[00733] К раствору соединения **222-2** (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли NaN₃ (8,3 мг, 0,13 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (содержащего некоторое количество DMF). Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; V%: 63%-93%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (6,5 мг, 17,0 мкмоль, 16,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,875 мин, масс. расчит. для C₂₀H₁₅F₃N₄O 384,12, m/z получено 385,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 3H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 6,60 (brs, 1H), 3,72 (q, J = 5,7 Гц, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H).

Пример 223: *N*-(2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 262)



[00734] К раствору соединения **223-1** (25 мг, 79 мкмоль, 1 экв.) и HATU (45,1 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **223-1a** (12,9 мг, 95 мкмоль, 1,2 экв.) и TEA (24,00 мг, 0,24 ммоль, 33 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 68%-78%, 8,5 мин) с получением указанного соединения (20 мг, 46 мкмоль, 58,2% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,789 мин, масс. расчет. для C₂₆H₂₁F₃N₂O 434,16 m/z получено 435,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,59 (td, J = 0,8, 4,1 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,81 - 7,77 (m, 3H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 1,94 (s, 6H)

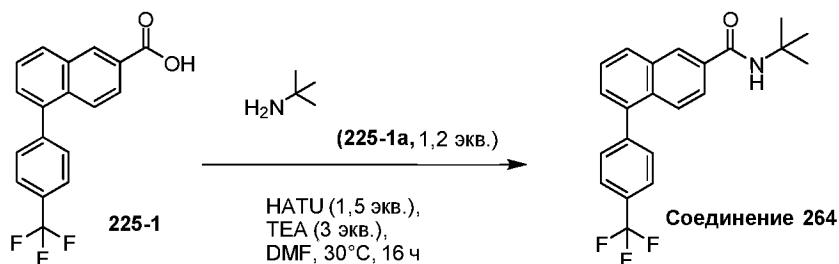
Пример 224: N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 263)



[00735] К раствору соединения **224-1** (20 мг, 63 мкмоль, 1 экв.) и HATU (36,1 мг, 95 мкмоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **224-1a** (6,8 мг, 76 мкмоль, 7 мкл, 1,2 экв.) и TEA (19,2 мг, 0,19 ммоль, 26 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 55%-85%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (20 мг, 52 мкмоль, 81,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,866 мин, масс. расчет. для C₂₂H₂₀F₃NO₂ 387,14, m/z получено 388,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 7,63 - 7,59 (m, 3H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 6,34 (brs, 1H), 4,62 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 1,48 (s,

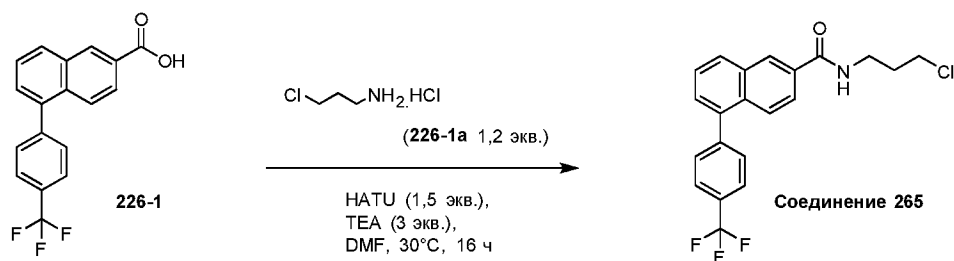
6H)

Пример 225: *N*-(трет-бутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид
(соединение 264)



[00736] К раствору соединения **225-1** (25 мг, 79 мкмоль, 1 экв.) и HATU (45,1 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **225-1a** (6,9 мг, 95 мкмоль, 10 мкл, 1,2 экв.) и TEA (24,0 мг, 0,24 ммоль, 33 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 70%-100%, 7 мин) с получением указанного соединения (22 мг, 59 мкмоль, 74,9% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,939 мин, масс. расчит. для C₂₂H₂₀F₃NO 371,15, m/z получено 372,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 7,63 - 7,58 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,11 (brs, 1H), 1,54 (s, 9H)

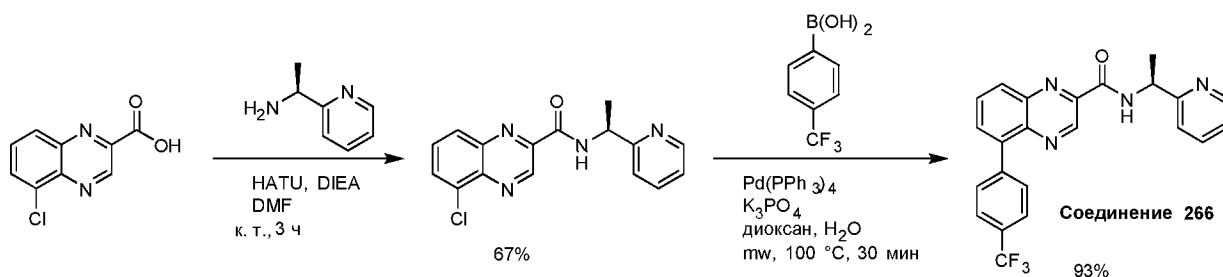
Пример 226: *N*-(3-хлорпропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид
(соединение 265)



[00737] К раствору соединения **226-1** (25 мг, 79 мкмоль, 1 экв.) и HATU (45,1 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли соединение **226-1a** (12,3 мг, 95 мкмоль, 10 мкл, 1,2 экв.) и TEA (24,00 мг, 0,24 ммоль, 33 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%:

65%-95%, 7 мин) с получением указанного соединения (20 мг, 51 мкмоль, 64,6% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,900 мин, масс. расчит. для C₂₁H₁₇ClF₃NO 391,10, m/z получено 392,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 1,0, 7,0 Гц, 1H), 6,54 (brs, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 4H), 2,19 (квин., J = 6,5 Гц, 2H)

Пример 227: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид (соединение 266)



(S)-5-хлор-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)хиноксалин-2-карбоксамид

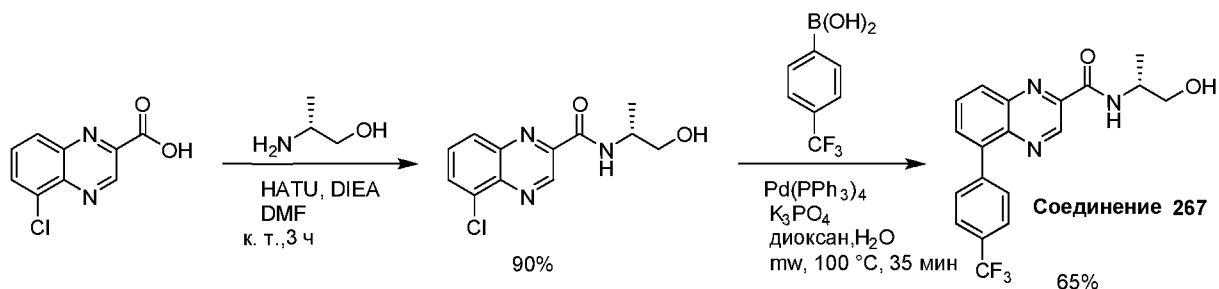
[00738] 5-Хлорхиноксалин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,33 ммоль, 1 эквив.), (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (49 мг, 0,4 ммоль, 1,2 эквив.) и HATU (255 мг, 0,67 ммоль, 2 эквив.) растворяли в DMF (0,5 мл) при к. т. Медленно добавляли DIEA (0,23 мл, 1,34 ммоль, 4 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде коричневого твердого вещества, 80 мг, 67%, LCMS [M+H]⁺ = 313.

(S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид

[00739] (S)-5-хлор-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)хиноксалин-2-карбоксамид (80 мг, 0,26 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (58 мг, 0,31 ммоль, 1,2 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (3 мг, 0,026 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/4 н K₂CO₃ (водн.) (1 мл:0,25 мл) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при 100 °C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc, промывали H₂O, солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC с градиентом 0 - 25% THF в DCM с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества (100 мг, 93%). LCMS [M+H]⁺ = 423. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (d, J = 6,97 Гц, 3 H) 5,39 (квин., J = 7,13

Гц, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=7,98$ Гц, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 4 H) 8,02 - 8,15 (m, 3 H) 8,31 (dd, $J=7,15, 2,66$ Гц, 1 H) 8,70 (dd, $J=5,23, 0,73$ Гц, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 9,58 (d, $J=7,70$ Гц, 1 H).

Пример 228: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид (соединение 267)



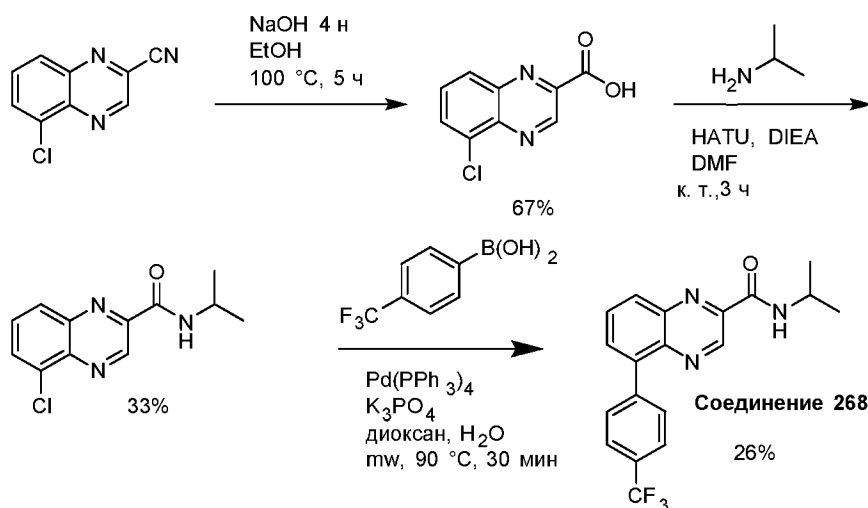
(R)-5-Хлор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид

[00740] 5-Хлорхиноксалин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,33 ммоль, 1 эквив.), (R)-2-аминопропан-1-ол (30 мг, 0,4 ммоль, 1,2 эквив.) и HATU (255 мг, 0,67 ммоль, 2 эквив.) растворяли в DMF (0,5 мл) при к. т. Медленно добавляли DIEA (0,23 мл, 1,34 ммоль, 4 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде коричневого твердого вещества, 80 мг, 90%, LCMS $[M+H]^+ = 266$.

(R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид

[00741] (R)-5-Хлор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (80 мг, 0,3 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (68 мг, 0,36 ммоль, 1,2 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (35 мг, 0,03 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/4 н K₂CO₃ (водн.) (1 мл:0,25 мл) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при 100 °C в течение 35 мин. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc, промывали H₂O, солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC с градиентом 0 - 25% THF в DCM с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества (73 мг, 65%). LCMS $[M+H]^+ = 376$.

Пример 229: N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид (соединение 268)



5-Хлорхиноксалин-2-карбоновая кислота

[00742] 5-Хлорхиноксалин-2-карбонитрил (500 мг, 2,6 ммоль, 1 эквив.), 4 н NaOH (водн.) (6 мл) и H₂O (6 мл) нагревали до 100 °С в закупоренном сосуде. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли EtOAc и органический слой отделяли. Водный слой подкисляли 2 н HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили с Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта, бесцветного твердого вещества, 366 мг, 67%. LCMS [M+H]⁺ = 209.

5-Хлор-N-изопропилхиноксалин-2-карбоксамид

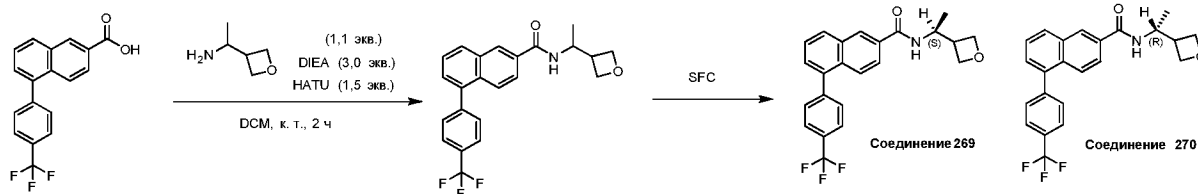
[00743] 5-Хлорхиноксалин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,33 ммоль, 1 эквив.), пропан-2-амин (24 мг, 0,4 ммоль, 1,2 эквив.) и HATU (255 мг, 0,67 ммоль, 2 эквив.) растворяли в DMF (0,5 мл) при к. т. Медленно добавляли DIEA (0,23 мл, 1,34 ммоль, 4 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде коричневого твердого вещества, 27 мг, 33%, LCMS [M+H]⁺ = 250.

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид

[00744] 5-Хлор-N-изопропилхиноксалин-2-карбоксамид (27 мг, 0,11 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (25 мг, 0,13 ммоль, 1,2 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,01 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/4 н K₂CO₃ (водн.) (0,8 мл:0,2 мл) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при 90 °С в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc, промывали H₂O, солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC с градиентом 0 - 25% THF в DCM с

получением указанного соединения в виде коричневого твердого вещества (10 мг, 26%).
LCMS $[M+H]^+ = 360$.

Пример 230: (S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 269) и (R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 270)



N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

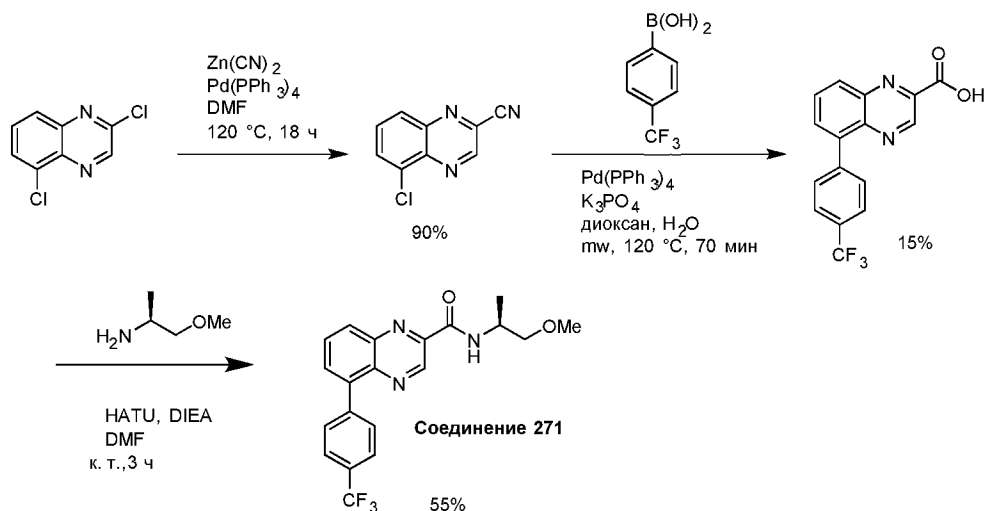
[00745] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-(оксетан-3-ил)этанамин (35,1 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1:0 - 5:1). Соединение N-[1-(оксетан-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (126 мг, 0,29 ммоль, 91,7% выход) получали в виде бесцветного масла.

(S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 269) и (R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 270)

[00746] Рацемическое соединение N-[1-(оксетан-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (99 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC (колонок: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 45%-45%, мин). Соединение **269** (13,7 мг, 33,7 мкмоль, 13,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,956 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z получено 400,0 $[M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 4H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 1,1, 7,1 Гц, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,53 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,43 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Гц, 3H). Соединение **270** (18,5 мг, 45,5 мкмоль, 18,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,959 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z получено 400,0 $[M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ

8,35 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 4H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 2H), 4,54 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 231: (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид (соединение 271)



5-Хлорхиноксалин-2-карбонитрил

[00747] 2,5-Дихлорхиноксалин (1 г, 5 ммоль, 1 эквив.), $Zn(CN)_2$ (294 мг, 2,5 ммоль, 0,5 эквив.), $Pd(PPh_3)_4$ (578 мг, 0,5 ммоль, 0,1 эквив.) и DMF (10 мл, 0,5 М) тщательно продували N_2 в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при $120^\circ C$ в течение 18 ч. Смесь осторожно добавляли к 60 мл быстро перемешивающейся воде и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-хлорхиноксалин-2-карбонитрила (850 мг, 90% выход) в виде бесцветного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 190$.

5-(4-(Трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновая кислота

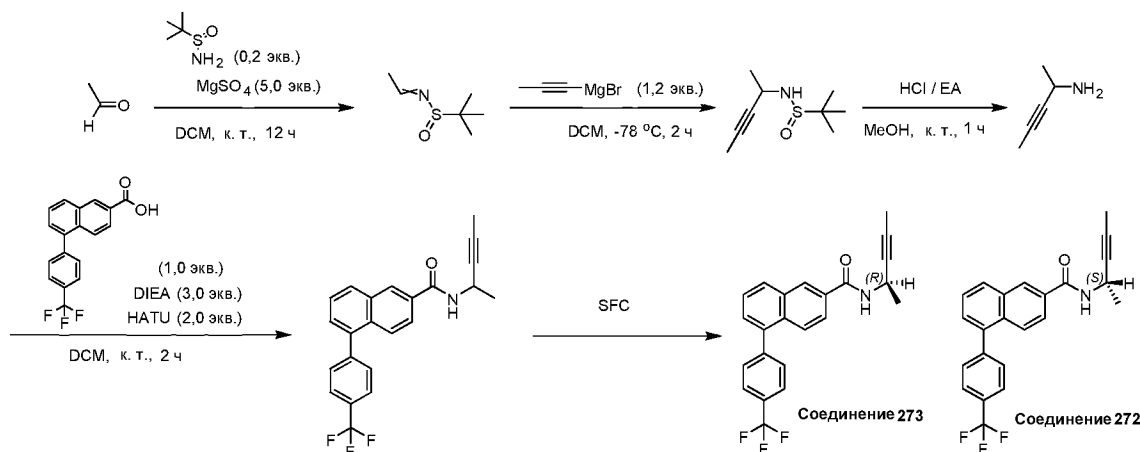
[00748] 5-Хлорхиноксалин-2-карбонитрил (100 мг, 0,53 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (120 мг, 0,63 ммоль, 1,2 эквив.), K_3PO_4 (281 мг, 1,33 ммоль, 2,5 эквив.), $Pd(PPh_3)_4$ (61 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/ H_2O (2 мл:0,5 мл, 0,2 М) тщательно продували N_2 в течение 10 мин. Реакционную смесь закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при $120^\circ C$ в течение 70 мин. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли $EtOAc$, осторожно нейтрализовали 1 н HCl (водн.) и отделяли. Органический слой промывали H_2O , соевым раствором, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом FCC с градиентом 0 - 10% MeOH в DCM с получением 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,08 ммоль, 15% выход). LCMS $[M+H]^+ = 319$.

(S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-

карбоксамид

[00749] 5-(4-(Трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновую кислоту (1 эквив.), (*S*)-1-метоксипропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 6 мг, 55%, LCMS [M+H]⁺ = 390. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 - 1,32 (m, 3 H) 3,43 - 3,47 (m, 3 H) 3,51 - 3,56 (m, 2 H) 4,30 - 4,36 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 3 H) 8,37 (dd, *J*=8,35, 1,50 Гц, 1 H) 8,52 (dd, *J*=7,29, 1,46 Гц, 1 H) 8,63 (d, *J*=8,12 Гц, 2 H) 9,79 (s, 1 H) 10,02 (d, *J*=7,65 Гц, 1 H).

Пример 232: (S)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 272) и (R)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 273)

**N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид**

[00750] К смеси 2-метилпропан-2-сульфинамида (5 г, 41,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) добавляли ацетальдегид (9,09 г, 206,27 ммоль, 11,58 мл, 5 экв.) и MgSO₄ (24,83 г, 206,27 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали EA (20 мл × 3). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 100/1 - 50:1). Соединение N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (5 г, 33,96 ммоль, 82,3% выход) получали в виде светло-желтого масла.

2-метил-N-(пент-3-ин-2-ил)пропан-2-сульфинамид

[00751] К смеси N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (1 г, 6,79 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли бром(проп-1-инил)магний (0,5 М, 16,30 мл, 1,2 экв.). Смесь

перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Смесь гасили EA (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-метил-N-(1-метилбут-2-инил)пропан-2-сульфинамид (1,5 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

пент-3-ин-2-амин

[00752] К смеси 2-метил-N-(1-метилбут-2-инил)пропан-2-сульфинамида (1 г, 5,34 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 19,10 мл, 14,31 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . Смесь концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение пент-3-ин-2-амина (1 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

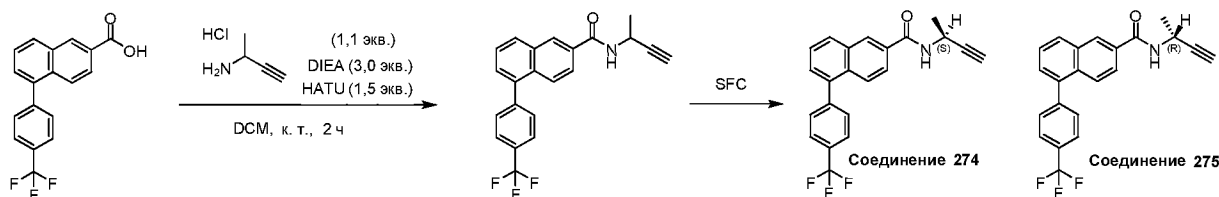
[00753] К смеси 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,31 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) и NATU (240,4 мг, 0,63 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . Пент-3-ин-2-амин (78,8 мг, 0,94 ммоль, 3 экв.) добавляли к смеси. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . Смесь гасили H_2O (30 мл) и смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали EA (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 56%-86%, 8,5 мин). Соединение N-(1-метилбут-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (16 мг, 41,9 мкмоль, 13,2% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 272) и (R)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 273)

[00754] N-(1-метилбут-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (16 мг, 41,9 мкмоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Рацемическое соединение очищали методом преп.-SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; В%: 20%-20%, мин). Соединение **273** (3,1 мг, 8,2 ммоль) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,918 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ 381,39 m/z получено 382,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (dd, $J = 1,1, 7,1$ Гц, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 1,84 (d, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). Соединение

272 (2,7 мг, 7,2 мкмоль) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,910 мин, масса рассчит. для C₂₃H₁₈F₃NO 381,39 m/z получено 382,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 4H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 1,84 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 233: (S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 274) и (R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 275)



N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

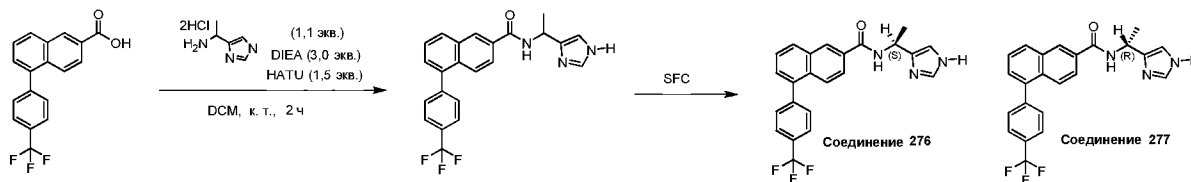
[00755] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем бут-3-ин-2-амин (36,7 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв., HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл× 2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 5:1). Соединение N-(1-метилпроп-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (97 мг, 0,26 ммоль, 83,2% выход) получали в виде белого твердого вещества

(S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 274) и (R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 275)

[00756] N-(1-метилпроп-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (97 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Рацемическое соединение отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 30%-30%, мин). Соединение **274** (18,6 мг, 50,6 мкмоль, 19,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,009 мин, масса рассчит. для C₂₂H₁₆F₃NO 367,36 m/z получено 368,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 3H), 7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,92 (dt, J = 2,3, 7,4 Гц, 1H), 3,23 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **275** (25,5 мг, 69,4 мкмоль, 26,2% выход) получали в виде белого твердого вещества LCMS (ESI): RT =

1,006 мин, масса рассчит. для $C_{22}H_{16}F_3NO$ 367,36 m/z получено 368,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 234: (S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 276) и (R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 277)



N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

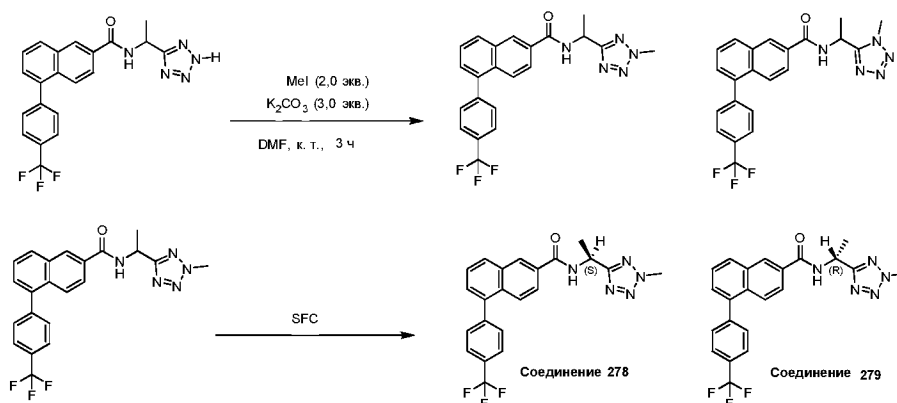
[00757] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-(1H-имидазол-4-ил)этанамин (64,0 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв., 2 HCl) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл \times 2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 27%-57%, 8,5 мин). Соединение N-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (56 мг, 0,13 ммоль, 43,2% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

(S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 276) и (R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 277)

[00758] Соединение N-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (56 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Рацемическое соединение отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O ETOH]; В%: 30%-30%, мин). Соединение **276** (24 мг, 58,0 мкмоль, 42,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,847 мин, масса рассчит. для $C_{23}H_{18}F_3N_3O$ 409,40 m/z получено 410,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (br d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 4H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 7,59 (br d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,63 (br d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,41 - 4,34

(m, 3H), 1,75 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). Соединение **277** (10 мг, 24,1 мкмоль, 17,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,846 мин, масса рассчит. для $C_{23}H_{18}F_3N_3O$ 409,40 m/z получено 410,0 $[M+H]^+$, 1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,05 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (br d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 7,71 - 7,59 (m, 4H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,39 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,64 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 235: (S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 278) и (R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 279)



N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид и N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

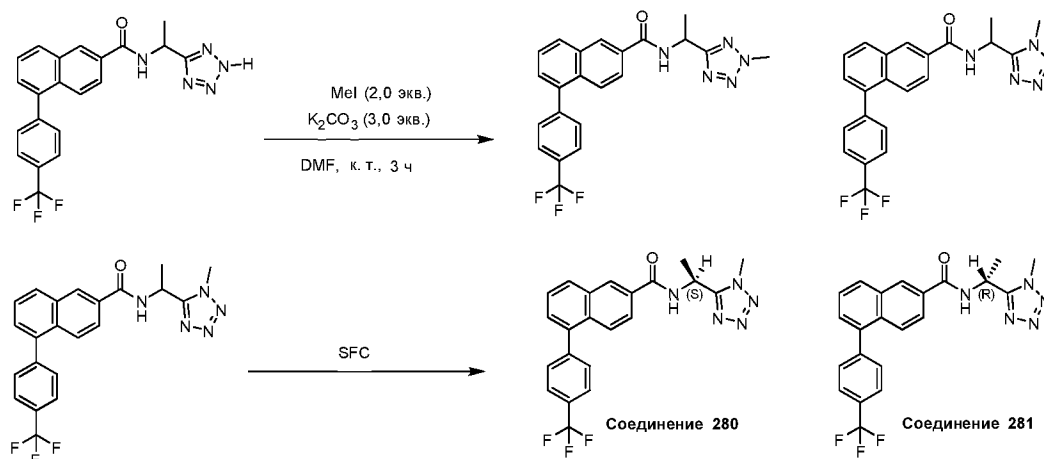
[00759] К раствору N-[1-(2H-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (0,3 г, 0,72 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли CH_3I (207,0 мг, 1,46 ммоль, 90,8 мкл, 2 экв.) и K_2CO_3 (302,3 мг, 2,19 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционный раствор добавляли к H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-78%, 8,5 мин). Соединение N-[1-(1-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (15 мг, 35,2 мкмоль, 4,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. Соединение N-[1-(2-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (21 мг, 49,3 мкмоль, 6,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 278) и (R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 279)

[00760] N-[1-(2-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]

нафталин-2-карбоксамид (21 мг, 49,3 мкмоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Остаток очищали методом преп.-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм), 0,1% NH₃H₂O ЕТОН, 40%, 40%). Соединение **278** (2,7 мг, 6,5 мкмоль, 13,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,851 мин, масса расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₅O 425,41 m/z получено 426,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 4H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 7,59 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,63 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 3H), 1,75 (d, J = 7,1 Гц, 3H). Соединение **279** (2,8 мг, 6,6 мкмоль, 13,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,852 мин, масса расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₅O 425,41 m/z получено 426,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 4H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 5,61 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 3H).

Пример 236: (S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **280**) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **281**)



N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид и N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00761] К раствору N-[1-(2H-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (0,3 г, 0,72 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли CH₃I (207,0 мг, 1,46 ммоль, 90,8 мкл, 2 экв.) и K₂CO₃ (302,3 мг, 2,19 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционный раствор добавляли к H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл× 3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-78%, 8,5 мин).

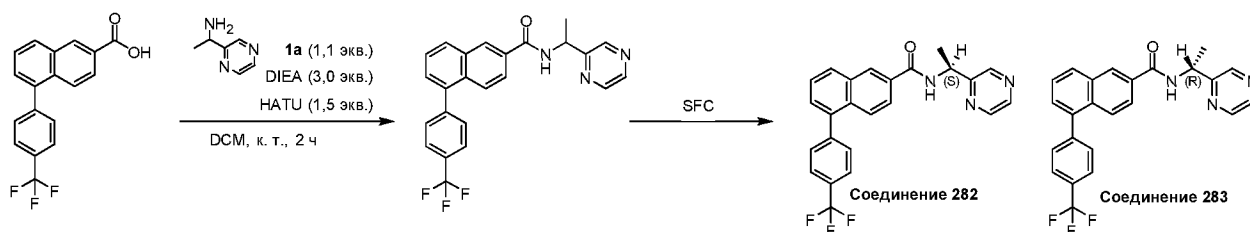
Соединение N-[1-(1-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (15 мг, 35,2 мкмоль, 4,8% выход) получали в виде белого твердого вещества.

Соединение N-[1-(2-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (21 мг, 49,3 мкмоль, 6,7% выход) получали в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 280) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 281)

[00762] N-[1-(1-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (15 мг, 35,2 мкмоль, 1 экв.) очищали методом SFC. Остаток очищали методом преп.-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм), 0,1% NH₃H₂O ЕТОН, 40%, 40%). Соединение **280** (2,9 мг, 6,8 мкмоль, 19,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,839 мин, масса расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₅O 425,41 m/z получено 426,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 4H), 7,57 (br d, J = 7,1 Гц, 3H), 7,47 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **281** (2,9 мг, 6,8 мкмоль, 19,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,839 мин, масса расчит. для C₂₂H₁₈F₃N₅O 425,41 m/z получено 426,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 4H), 7,72 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 1,81 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

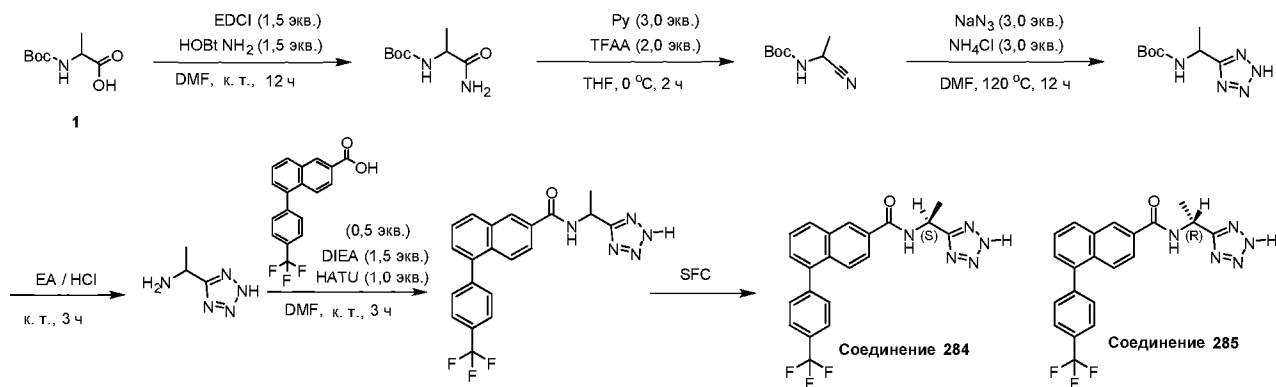
Пример 237: (S)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 282) и (R)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 283)



[00763] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-пиразин-2-илэтанамин (42,8 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; В%: 50%-80%, 7,8 мин). Рацемическое соединение (14 мг, 32,5 мкмоль, 10,3% выход) получали в виде белого твердого вещества. Рацемическое соединение отделяли методом SFC (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 50%-50%, мин). Соединение **282** (4,7 мг, 11,0 мкмоль, 33,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =0,964 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₈F₃N₃O 421,41 m/z получено 422,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,62 (dd, J = 1,5, 2,5 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 3H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 5,41 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,69 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **283** (6,4 мг, 15,0 мкмоль, 45,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =0,970 мин, масса расчит. для C₂₄H₁₈F₃N₃O 421,41 m/z получено 422,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,72 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 2,4 Гц, 1H), 8,52 (dd, J = 1,9, 12,1 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 4H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 1,1, 7,0 Гц, 1H), 5,40 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 238: (S)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 284) и (R)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 285)



трет-бутил(1-амино-1-оксопропан-2-ил)карбамат

[00764]

К смеси 2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (2,5 г, 13,21 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (3,80 г, 19,82 ммоль, 1,5 экв.) и аммонийный 1-оксидобензотриазол (3,02 г, 19,82 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил-N-(2-амино-1-

метил-2-оксо-этил)карбамат (2,5 г, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

трет-бутил(1-цианоэтил)карбамат

[00765] К смеси трет-бутил-N-(2-амино-1-метил-2-оксо-этил)карбамата (2 г, 10,63 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли пиридин (2,52 г, 31,88 ммоль, 2,57 мл, 3 экв.) и TFAA (4,46 г, 21,25 ммоль, 2,96 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил-N-(1-цианоэтил)карбамат (1,8 г, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

трет-бутил(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)карбамат

[00766] К раствору трет-бутил-N-(1-цианоэтил)карбамата (1,8 г, 10,58 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NaN₃ (3,19 г, 49,07 ммоль, 4,64 экв.) и NH₄Cl (1,70 г, 31,73 ммоль, 1,11 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Реакционный раствор добавляли к H₂O (20 мл). Значение pH водной фазы доводили до 5 и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл×5), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Соединение трет-бутил-N-[1-(1H-тетразол-5-ил)этил]карбамат (1,2 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

1-(2H-тетразол-5-ил)этанамин

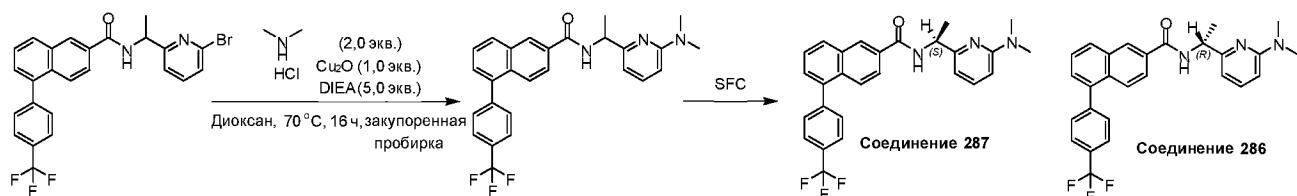
[00767] К смеси трет-бутил-N-[1-(1H-тетразол-5-ил)этил]карбамата (0,2 г, 0,93 ммоль, 1 экв.) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 3,36 мл, 14,31 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и значение pH смеси доводили до 8 при помощи NaOH (4 M). Смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 1-(1H-тетразол-5-ил)этанамин (0,087 г, неочищенное) получали в виде желтого масла.

(S)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 284) и (R)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 285)

[00768] К раствору 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,31 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NATU (240,4 мг, 0,63 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (95,9 мг, 0,94 ммоль, 0,13 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при

25°C. 1-(1Н-тетразол-5-ил)этанамин (71,5 мг, 0,63 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси. Смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 43%-73%, 8,5 мин). Рацемическое соединение N-[1-(2Н-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (70 мг, 0,17 ммоль, 53,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. Рацемическое соединение отделяли методом преп.-SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм×50 мм, 10 мкм), 0,1% NH₃H₂O ЕТОН, 30%, 30%). Соединение **284** (13,8 мг, 33,6 мкмоль, 23,1% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,805 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₆F₃N₅O 411,38 m/z получено 434,0 [M+Na]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 4H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,59 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **285** (14,0 мг, 34,1 мкмоль, 23,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,808 мин, масса рассчит. для C₂₁H₁₆F₃N₅O 411,38 m/z получено 434,0 [M+Na]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 4H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,10 (s, 6H), 1,59 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

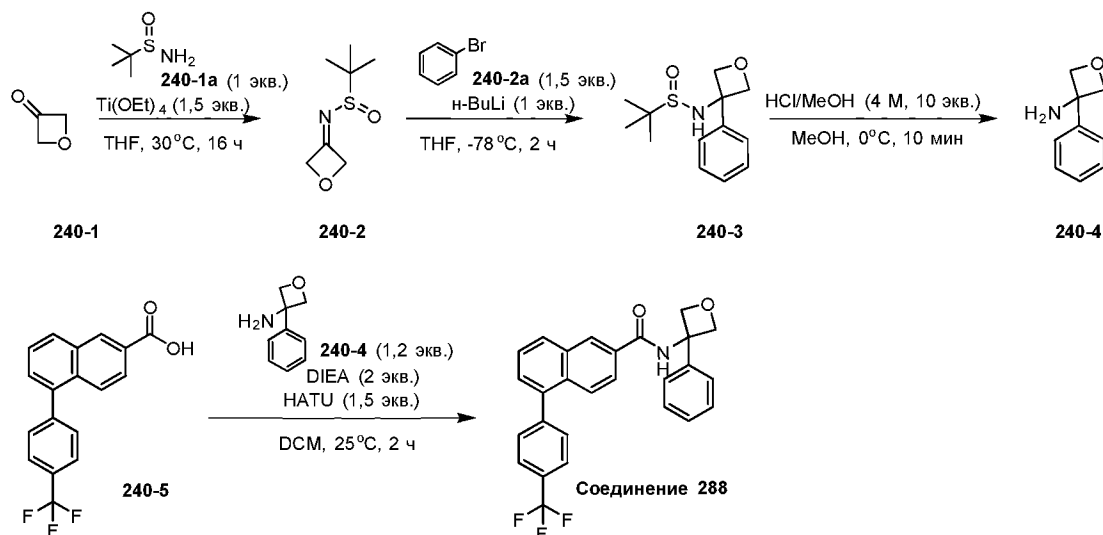
Пример 239: (R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **286**) и (S)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение **287**)



[00769] Смесь N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.), N-метилметанамина (65,3 мг, 0,80 ммоль, 73,4 мкл, 2 экв., HCl), Cu₂O (57,3 мг, 0,40 ммоль, 40,9 мкл, 1 экв.), DIPEA (258,8 мг, 2,00 ммоль, 348,8 мкл, 5 экв.) в диоксане (2 мл) загружали в закупоренную реакционную пробирку. Температуру реакции повышали до 70°C и реакционную смесь перемешивали

при 70°C в течение 16 ч. Остаток выливали в H₂O (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~70%) с получением 103 мг рацемического продукта. А затем рацемический продукт отделяли методом хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 30%-30%, мин). Соединение **286** (21,6 мг, 45,2 мкмоль, 11,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =0,788 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₄F₃N₃O 463,49 m/z получено 464,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 4H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 1,1, 7,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,10 (s, 6H), 1,59 (d, J = 7,0 Гц, 3H). Соединение **287** (21,3 мг, 43,6 мкмоль, 10,9% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT =0,803 мин, масса расчит. для C₂₇H₂₄F₃N₃O 463,49 m/z получено 464,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 4H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,59 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 240: N-(3-фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 288)



2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамид

[00770] К раствору соединения **240-1** (5,0 г, 69,4 ммоль, 1 экв.) и соединения **240-1a** (8,4 г, 69,4 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (23,7 г, 104,1 ммоль, 21,58 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. 100 мл воды добавляли к

смеси. Желтое твердое вещество выпадало в осадок. Смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и фильтровали. Фильтрационный кек промывали EtOAc (100 мл×2). Объединенный органический слой концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/петролейный эфир = 0% - 15%) с получением соединения **240-2** (2,5 г, 14,27 ммоль, 20,6% выход) в виде желтой жидкости.

2-метил-N-(3-фенилоксетан-3-ил)пропан-2-сульфинамид

[00771] К раствору соединения **240-2a** (1,08 г, 6,85 ммоль, 0,72 мл, 1,5 экв.) в THF (5 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 1,83 мл, 1 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Соединение **2** (800 мг, 4,56 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Смесь гасили NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 10 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~70% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 18 мл/мин) с получением соединения **240-3** (400 мг, 1,58 ммоль, 34,6% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 - 7,30 (m, 5H), 5,21 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,09 - 5,05 (m, 2H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

3-фенилоксетан-3-амин

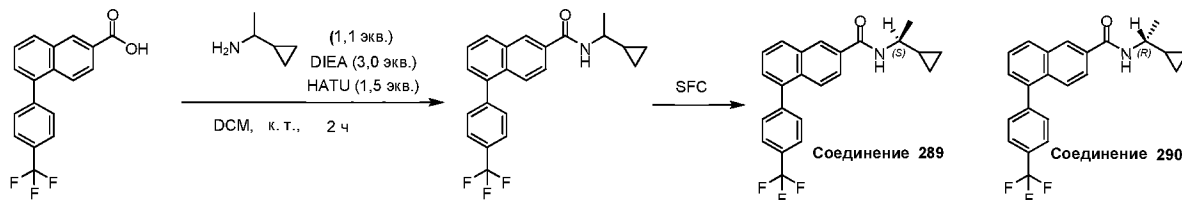
[00772] К раствору соединения **240-3** (100 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 0,99 мл, 10 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Нас. NaHCO₃ добавляли к смеси до значения pH = 6 - 7. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EA/MeOH (объем/объем = 10/1). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **240-4** (50,0 мг, 0,34 ммоль, 84,9% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 5,01 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 6,5 Гц, 2H).

N-(3-фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00773] К раствору соединения **240-5** (50,0 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), NATU (90,2 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и соединения **240-4** (23,6 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (40,9 мг, 0,32 ммоль, 55 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, объем/объем)-ACN]; B%: 65%-95%, 7,8 мин) с получением указанного соединения (16,2 мг, 36,3 мкмоль, 23,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,903 мин, масс. расчет. для C₂₇H₂₀F₃NO₂ 447,14, m/z получено 448,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,79 (d,

$J = 8,1$ Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 5H), 7,54 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 5,22 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 5,09 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H).

Пример 241: (S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 289) и (R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 290)

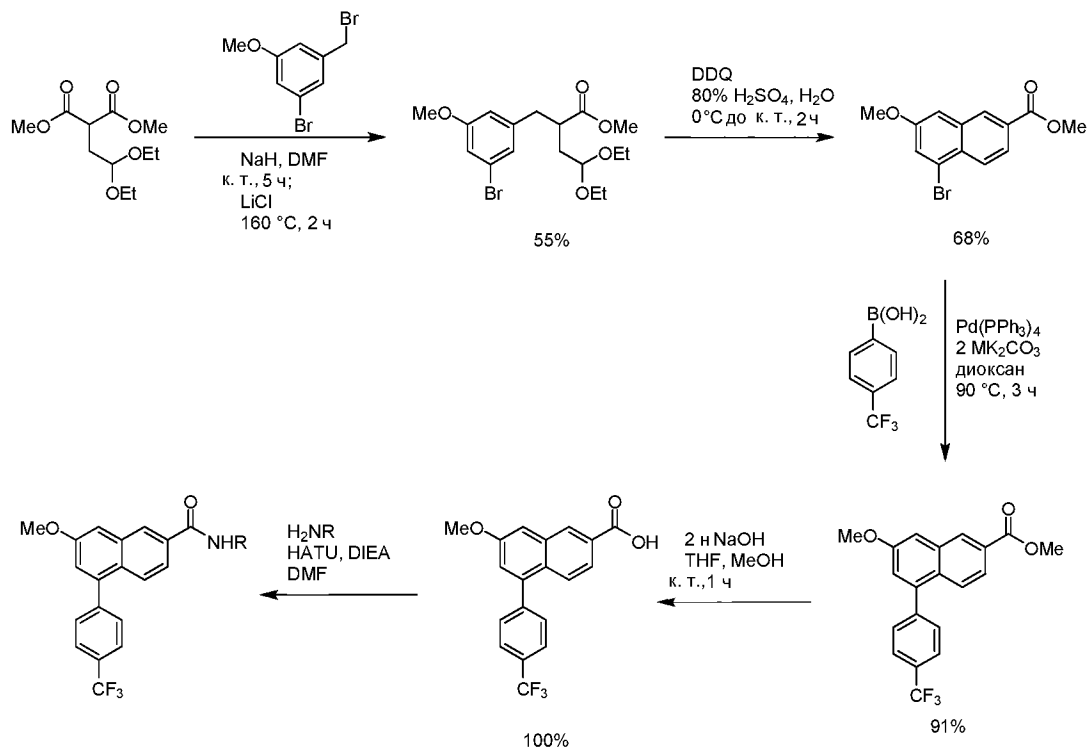


(S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 289) и (R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 290)

[00774] Смесь 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), HATU (180,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (122,5 мг, 0,94 ммоль, 0,16 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем 1-циклопропилэтанамин (29,6 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25°C еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 61%-91%, 8,5 мин). Рацемическое соединение N-(1-циклопропилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (65 мг, 0,16 ммоль, 53% выход) получали в виде белого твердого вещества. Рацемическое соединение отделяли методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 25%-25%, мин). Соединение **289** (20 мг, 51,6 мкмоль, 30,4% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,038 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₀F₃NO 383,41 m/z получено 384,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (br t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 4H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,62 - 0,46 (m, 2H), 0,45 - 0,24 (m, 2H). Соединение **290** (30 мг, 77,4 мкмоль, 45,6% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,036 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₀F₃NO 383,41 m/z получено 384,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (br t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 4H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,62 - 0,46 (m, 2H), 0,45 - 0,24 (m,

2H).

Общий способ получения соединения 291- соединения 297:

**Метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипуаноат**

[00775] NaH 60% в минеральном масле (1,03 г, 25,7 ммоль, 2,7 эквив.) осторожно добавляли к 1-бром-3-(бромметил)-5-метоксибензолу (2,66 г, 9,5 ммоль, 1 эквив.) в 20 мл DMF и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Диметил-2-(2,2-диэтоксиэтил)малонат (3,5 г, 14,3 ммоль, 1,5 эквив.) в 12 мл DMF добавляли по каплям и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. LiCl (445 мг, 10,5 ммоль, 1,1 эквив.) осторожно добавляли и смесь нагревали до 160 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли Et₂O и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 15% EtOAc в гексане, с получением метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипуаноата (2,037 г, 5,2 ммоль, 55% выход) в виде желтого масла. LCMS [M+H]⁺ = 389.

Метил-5-бром-7-метокси-2-нафтоат

[00776] Метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипуаноат (390 мг, 1 ммоль, 1 эквив.) в MeOH (0,5 мл) осторожно добавляли к DDQ (230 мг, 1,01 ммоль, 1,01 эквив.) в 2 мл 80% H₂SO₄ (водн.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и медленно нагревали до к. т. в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали, повторно растворяли в EtOAc и органический слой промывали H₂O, соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC, градиент 0 - 20% EtOAc в

гексане, с получением метил-5-бром-7-метокси-2-нафтоата (200 мг, 0,68 ммоль, 68% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS $[M+H]^+ = 295$.

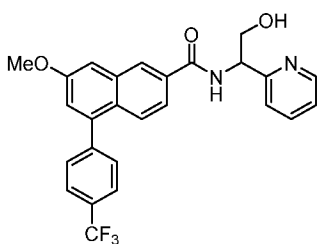
Метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоат

[00777] 5-Бром-7-метокси-2-нафтоат (800 мг, 2,7 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (618 мг, 3,2 ммоль, 1,2 эквив.), $Pd(PPh_3)_4$ (61 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/2 М K_2CO_3 (водн.) (10,8 мл:2,7 мл, 0,2 М) тщательно продували N_2 в течение 10 мин. Смесь нагревали до $90^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 20% EtOAc в гексане, с получением метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоата (884 мг, 2,5 ммоль, 91% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS $[M+H]^+ = 361$.

7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота

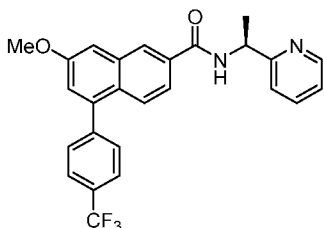
[00778] Метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоат (724 мг, 2 ммоль, 1 эквив.) перемешивали в 24 мл 1:1:1 смеси THF:MeOH:2 н NaOH (водн.) при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM и подкисляли 2 н HCl (водн.). Органический слой сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойной кислоты (690 мг, 2 ммоль, 100% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS $[M+H]^+ = 347$.

Пример 242: N-(2-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 291)



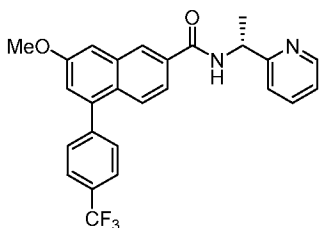
[00779] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), 2-амино-2-(пиридин-2-ил)этан-1-ола дигидрохлорид (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (4 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 23 мг, 86%, LCMS $[M+H]^+ = 467$.

Пример 243: (S)-7-Метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 292)



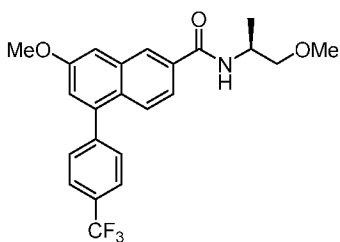
[00780] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*S*)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 19 мг, 75%, LCMS [M+H]⁺ = 451.

Пример 244: (R)-7-Метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 293)



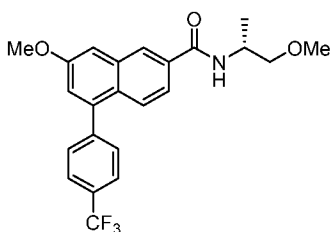
[00781] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*R*)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 21 мг, 81%, LCMS [M+H]⁺ = 451.

Пример 245: (S)-7-Метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 294)



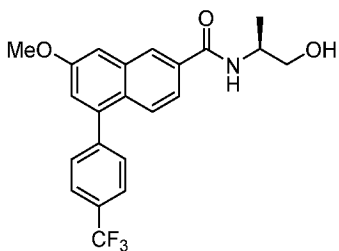
[00782] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*S*)-1-метоксипропан-2-амин гидрохлорид (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2M) при к. т. Медленно добавляли DIEA (3 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 18 мг, 75%, LCMS [M+H]⁺ = 418.

Пример 246: (*R*)-7-Метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 295)



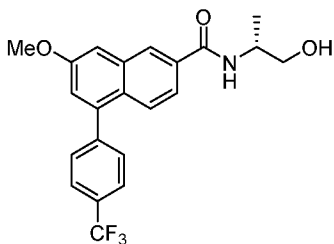
[00783] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*R*)-1-метоксипропан-2-амин гидрохлорид (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2M) при к. т. Медленно добавляли DIEA (3 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 23 мг, 94%, LCMS [M+H]⁺ = 418.

Пример 247: (*S*)-N-(1-Гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 296)



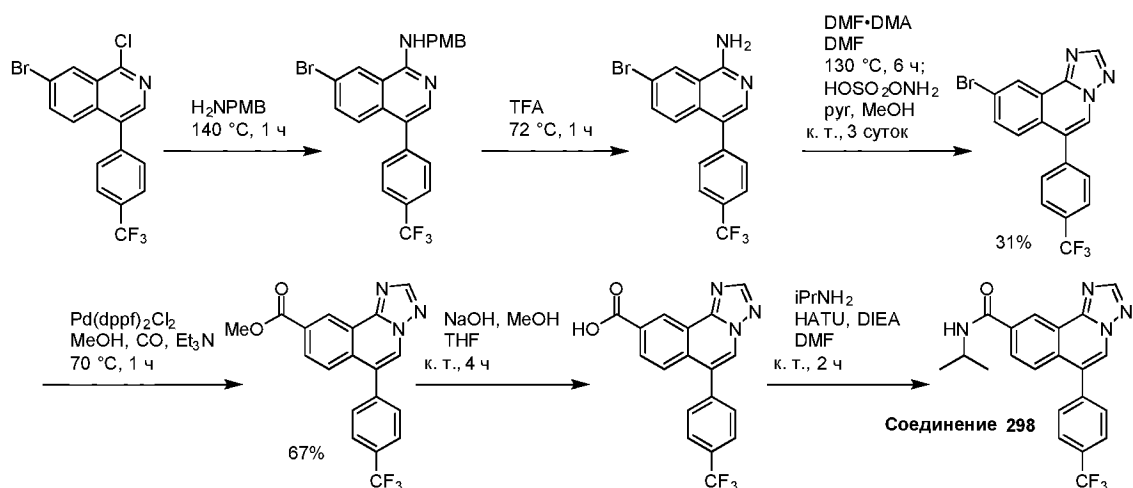
[00784] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*S*)-2-аминопропан-1-ол (1,2 эквив.) и НАТУ (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 19 мг, 82%, LCMS [M+H]⁺ = 404.

Пример 248: (*R*)-*N*-(1-Гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 297)



[00785] 7-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*R*)-2-аминопропан-1-ол (1,2 эквив.) и НАТУ (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества, 15 мг, 65%, LCMS [M+H]⁺ = 404.

Пример 249: *N*-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксамид (соединение 298)



7-Бром-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1-амин

[00786] 7-Бром-1-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин (60 мг, 1 эквив.) и (4-метоксифенил)метанамин (0,06 мл, 3 эквив.) нагревали до 140°C в течение 1 ч. реакцию охлаждали до к. т. и пропускали через пробку силикагеля с 25% EtOAc в Hex и концентрировали с получением требуемого продукта, который использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 487$.

7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1-амин

[00787] 7-Бром-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1-амин (1 эквив.) и TFA (0,5 мл) нагревали до 72°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, нейтрализовали NaHCO_3 , сушили Na_2SO_4 , концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 367$.

9-Бром-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-a]изохинолин

[00788] 7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1-амин (1 эквив.), DMF•DMA (0,1 мл) и DMF (1 мл) нагревали при 130°C в течение 6 ч. Реакцию охлаждали и концентрировали. Остаток повторно суспендировали в MeOH (1 мл) и добавляли пиридин (0,1 мл) и гидросиламин-О-сульфоновую кислоту (29 мг, 1,01 эквив.) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 суток. Смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 30% EtOAc в гексане, с получением требуемого продукта (19 мг, 31%). LCMS $[M+H]^+ = 392$.

Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-a]изохинолин-9-карбоксилат

[00789] К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-a]изохинолина (19 мг, 1 эквив.) в MeOH (0,1 M) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,05 эквив.) и Et_3N (2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т.

реакционную смесь концентрировали и сразу очищали методом FCC (5 - 40% EtOAc в Hex) с получением требуемого продукта. (12 мг, 67%). LCMS $[M+H]^+ = 372$.

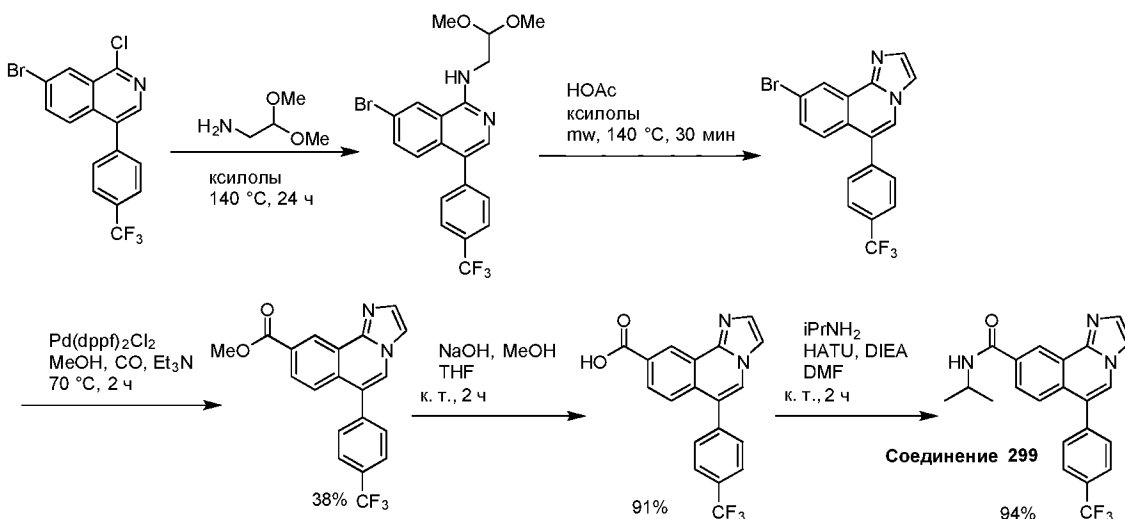
6-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоновая кислота

[00790] Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксилат (12 мг, 1 эквив.) суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бесцветного твердого вещества (11 мг). LCMS $[M+H]^+ = 358$.

N-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксамид

[00791] 6-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 399$.

Пример 250: N-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоксамид (соединение 299)



7-Бром-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1-амин

[00792] 7-Бром-1-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин (70 мг, 1 эквив.), 2,2-диметоксиэтан-1-амин (3 эквив.) ксилолы (3 мл) нагревали при 135 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и сразу использовали. LCMS $[M+H]^+ = 455$.

9-Бром-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин**[00793]** 7-Бром-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)

изохинолин-1-амин в ксилолах (из предыдущей стадии) и AcOH (0,1 мл) облучали в микроволновом сосуде при 140°C в течение 30 мин. После завершения смесь охлаждали, концентрировали и сразу очищали методом FCC (0 - 10% MeOH в DCM) с получением требуемого продукта. LCMS [M+H]⁺= 391.

Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоксилат**[00794]** К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-

а]изохинолина (1 эквив.) в MeOH (0,1 М) добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (0,05 эквив.) и Et₃N (2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением красного твердого вещества, которое использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки (25 мг, 38%). LCMS [M+H]⁺= 371.

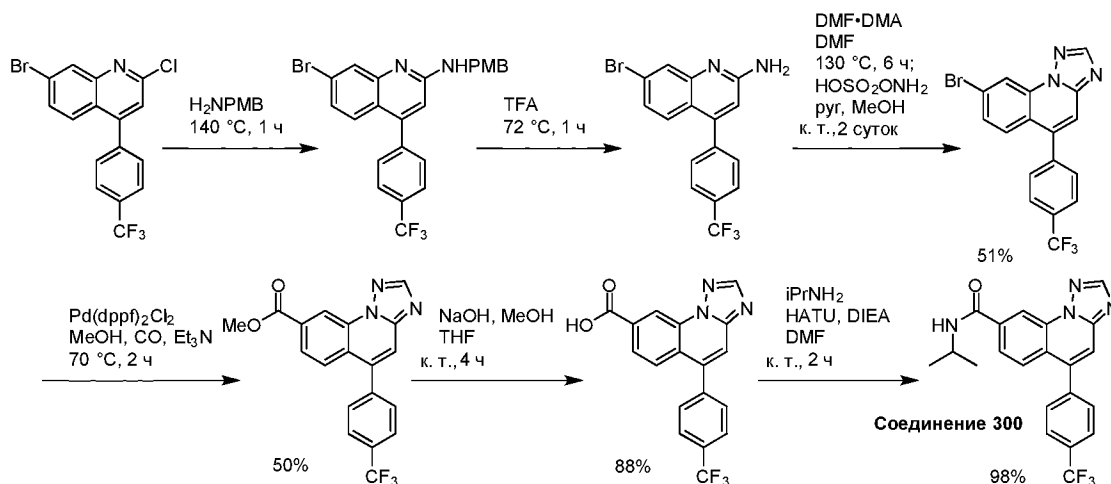
6-(4-(Трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоновая кислота**[00795]** Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-

карбоксилат (25 мг, 1 эквив.) суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бледно-желтого твердого вещества (22 мг, 91%). LCMS [M+H]⁺= 357.

N*-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоксамид*[00796]** 6-(4-(Трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоновую

кислоту (22 мг, 1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (24 мг, 94%). LCMS [M+H]⁺= 398.

Пример 251: *N*-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид (соединение 300)



7-Бром-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин

[00797] 7-Бром-2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин (96 мг, 1 эквив.) и (4-метоксифенил)метанамин (0,1 мл, 3 эквив.) нагревали до 140°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до к. т. и пропускали через пробку силикагеля с 25% EtOAc в Hex и концентрировали с получением требуемого продукта, который использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 487$.

7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин

[00798] 7-Бром-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин (1 эквив.) и TFA (0,3 мл) нагревали до 72°C в течение 1 ч. реакцию смесь концентрировали, разбавляли DCM, нейтрализовали NaHCO_3 , сушили Na_2SO_4 , концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 367$.

8-Бром-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-a]хинолин

[00799] 7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин (92 мг, 0,25 ммоль, 1 эквив.), DMF·DMA (0,1 мл) и DMF (1 мл) нагревали при 130°C в течение 6 ч. Реакцию охлаждали и концентрировали. Остаток повторно суспендировали в MeOH (1 мл) и пиридине (0,1 мл) и гидроксиламин-O-сульфоновую кислоту (29 мг, 1,01 эквив.) добавляли при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 30% EtOAc в гексане, с получением требуемого продукта (50 мг, 51%). LCMS $[M+H]^+ = 392$.

Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-a]хинолин-8-карбоксилат

[00800] К смеси 8-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-a]хинолина (50 мг, 1 эквив.) в MeOH (0,1M) добавляли Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (7 мг, 0,05 эквив.) и Et $_3$ N (0,04 мл, 2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к.

т., реакционную смесь концентрировали и сразу очищали методом FCC (5 - 40% EtOAc в Hex) с получением требуемого продукта. (24 мг, 50%). LCMS $[M+H]^+ = 372$.

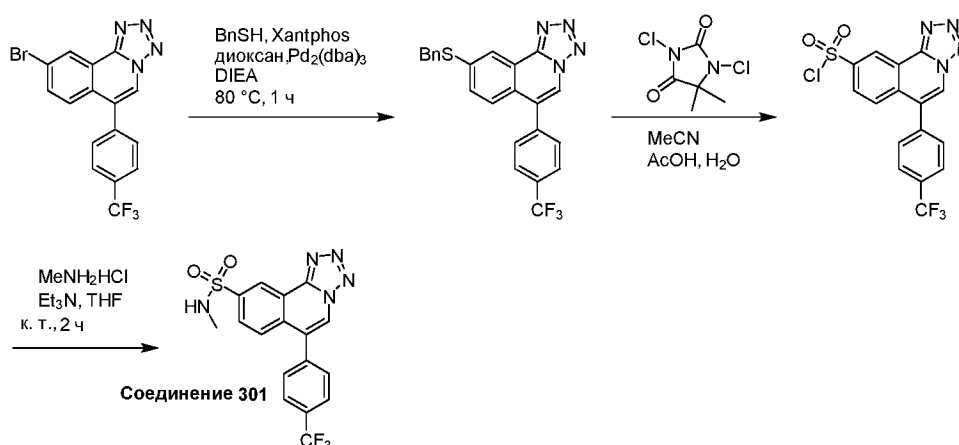
5-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоновая кислота

[00801] Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксилат (24 мг, 1 эквив.), суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бесцветного твердого вещества (20 мг, 88%). LCMS $[M+H]^+ = 358$.

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид

[00802] 5-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (11 мг, 98%). LCMS $[M+H]^+ = 399$.

Пример 252: N-Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-сульфонамид (соединение 301)



9-(Бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин

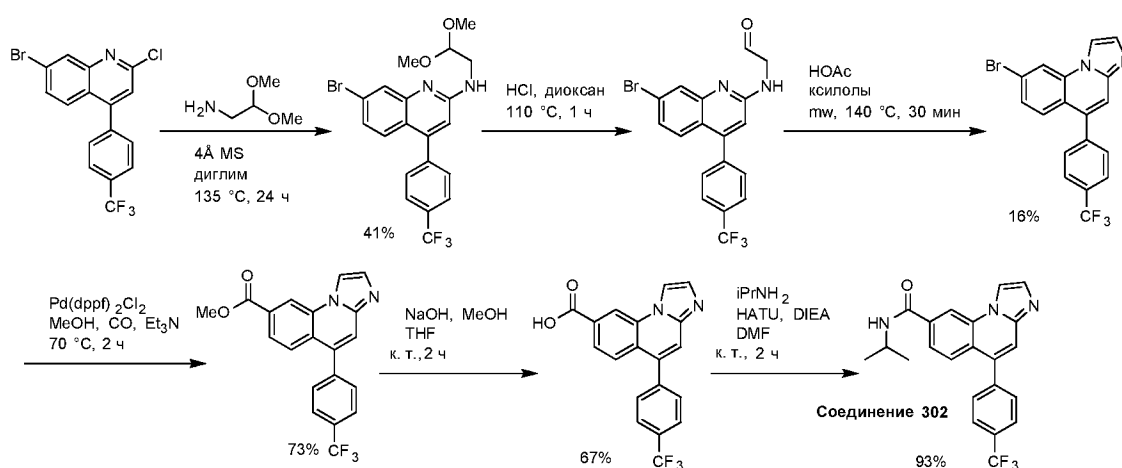
[00803] К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолина (1 эквив.), Xantphos (5 моль.%), Pd₂(dba)₃ (2,5 моль.%) в атмосфере N₂ добавляли диоксан (0,1 М) и DIEA (2,0 эквив.), а затем нагревали до 80°C в течение 10 мин перед добавлением VnSH (1,2 эквив.). Нагревание продолжали в течение 1 ч перед

охлаждением до к. т. Смесь концентрировали и очищали методом FCC (25% EtOAc в Hex) с получением 9-(бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолина. LCMS $[M+H]^+ = 437$.

***N*-Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-сульфонамид**

[00804] 9-(Бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин (1 эквив.) растворяли в MeCN (0,05 M) и охлаждали до 0°C и обрабатывали HOAc (1,5 мл/ммоль) и водой (1 мл/ммоль), а затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (2,0 эквив.). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества, используемого сразу на следующей стадии. Раствор 6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-сульфонилхлорида (1 эквив.) в DCM (0,2 M) добавляли к смеси MeNH₂ HCl соли (110 мг) и Et₃N (0,4 мл) в THF (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC с получением требуемого продукта. LCMS $[M+H]^+ = 408$. ¹H ЯМР (400 МГц, METHANOL-*d*₄) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 7,84 (br d, *J*=7,83 Гц, 2 H) 7,89 - 8,07 (m, 3 H) 8,25 (br dd, *J*=8,61, 1,96 Гц, 1 H) 9,00 - 9,12 (m, 1 H) 9,13 - 9,35 (m, 1 H).

Пример 253: *N*-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоксамид (соединение 302)



7-Бром-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин

[00805] 7-Бром-2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин (386 мг, 1 ммоль, 1 эквив.), 2,2-диметоксиэтан-1-амин (0,33 мл, 3 ммоль, 3 эквив.), 4 Å MS (100 мг) и диглим (3 мл) нагревали при 135°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т.,

разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом FCC (0 - 40% EtOAc в Hex) с получением требуемого продукта. (185 мг, 41%). LCMS [M+H]⁺= 455.

2-((7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)амино)ацетальдегид

[00806] 7-Бром-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-амин (176 мг, 0,4 ммоль, 1 эквив.), 6 н HCl (1 мл) и диоксан (4 мл) нагревали до 110°C в течение 1 ч. После израсходования исходного вещества, как наблюдали при помощи LCMS, смесь охлаждали до к. т., разбавляли DCM, нейтрализовали нас. водн. NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции сушили Na₂SO₄, концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺= 409.

8-Бром-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин

[00807] 2-((7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)амино)ацетальдегид (из предыдущей стадии), AcOH (0,3 мл) и ксилолы (3 мл) закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при 140°C в течение 30 мин. После охлаждения до к. т. остаток концентрировали и сразу очищали методом FCC (0 - 75% EtOAc в Hex) с получением требуемого продукта. (25 мг, 16%). LCMS [M+H]⁺= 391.

Метил 5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоксилат

[00808] К смеси 8-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолина (25 мг, 1 эквив.) в MeOH (0,1 М) добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (3 мг, 0,05 эквив.) и Et₃N (0,02 мл, 2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и сразу очищали методом FCC (5 - 40% EtOAc в Hex) с получением требуемого продукта. (17 мг, 73%). LCMS [M+H]⁺= 371.

5-(4-(Трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоновая кислота

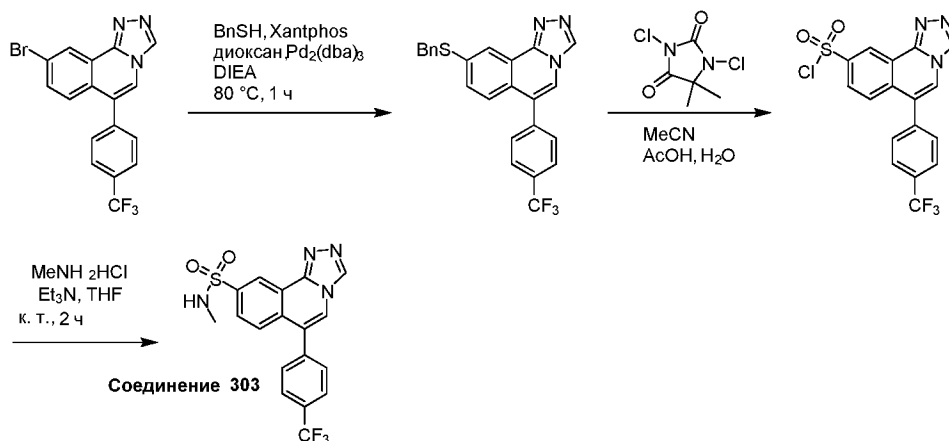
[00809] Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоксилат (17 мг, 1 эквив.) суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бесцветного твердого вещества (11 мг, 67%). LCMS [M+H]⁺= 357.

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоксамид

[00810] 5-(4-(Трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]хинолин-8-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и NATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное

твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (11 мг, 93%). LCMS [M+H]⁺= 398.

Пример 254: N-Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-сульфонамид (соединение 303)



9-(Бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин

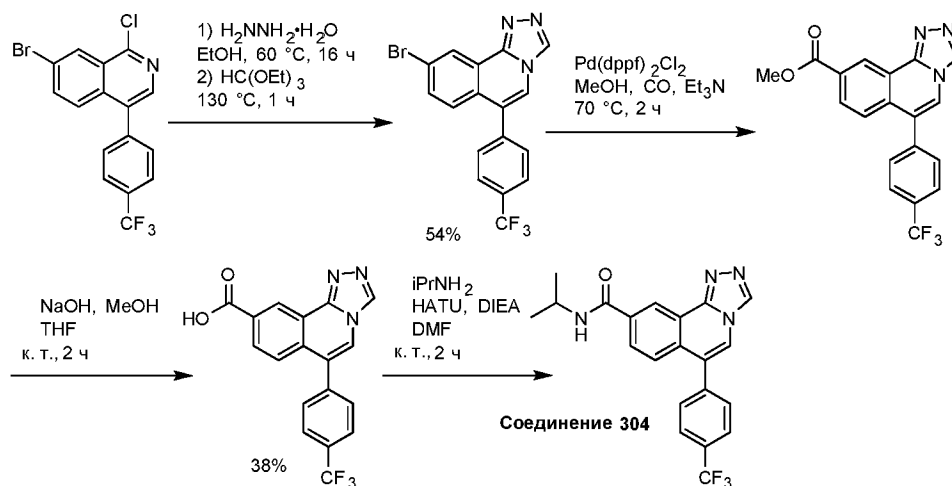
[00811] К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолина (1 эквив.), Xantphos (5 моль.%), Pd₂(dba)₃ (2,5 моль.%) в атмосфере N₂ добавляли диоксан (0,1 М) и DIEA (2,0 эквив.), а затем нагревали до 80 °C в течение 10 мин перед добавлением BnSH (1,2 эквив.). Нагревание продолжали в течение 1 ч перед охлаждением до к. т. Смесь концентрировали и очищали методом FCC (25% EtOAc в Hex) с получением 9-(бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолина. LCMS [M+H]⁺= 436.

N-Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-сульфонамид

[00812] 9-(Бензилтио)-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин (1 эквив.) растворяли в MeCN (0,05 М), охлаждали до 0 °C и обрабатывали HOAc (1,5 мл/ммоль) и водой (1 мл/ммоль), а затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (2,0 эквив.). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества, используемого сразу на следующей стадии. Раствор 6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-сульфонилхлорида (1 эквив.) в DCM (0,2 М) добавляли к смеси MeNH₂ HCl соли (110 мг) и Et₃N (0,4 мл) в THF (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и солевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC с получением требуемого продукта.

LCMS $[M+H]^+ = 407$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,14 (d, $J=8,61$ Гц, 3 H) 7,74 - 7,87 (m, 3 H) 7,95 (br d, $J=8,61$ Гц, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 1 H) 8,51 - 8,63 (m, 1 H) 8,94 - 9,06 (m, 1 H) 9,24 - 9,42 (m, 1 H).

Пример 255: N-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-карбоксамид (соединение 304)



9-Бром-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин

[00813] 7-Бром-1-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин (200 мг, 1 эквив.), $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ (0,13 мл, 5 эквив.) и EtOH (6 мл) нагревали до 90 °C в течение 16 ч. После завершения смесь добавляли к H_2O и полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили. Твердое вещество и $HC(OEt)_3$ (10 мл) нагревали до 130 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к H_2O , фильтровали и промывали Et_2O с получением требуемого продукта (107 мг, 54%). LCMS $[M+H]^+ = 391$.

Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-карбоксилат

[00814] К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолина (100 мг, 1 эквив.) в MeOH (0,1 M) добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,05 эквив.) и Et_3N (2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70 °C. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением красного твердого вещества, которое использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 372$.

6-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-карбоновая кислота

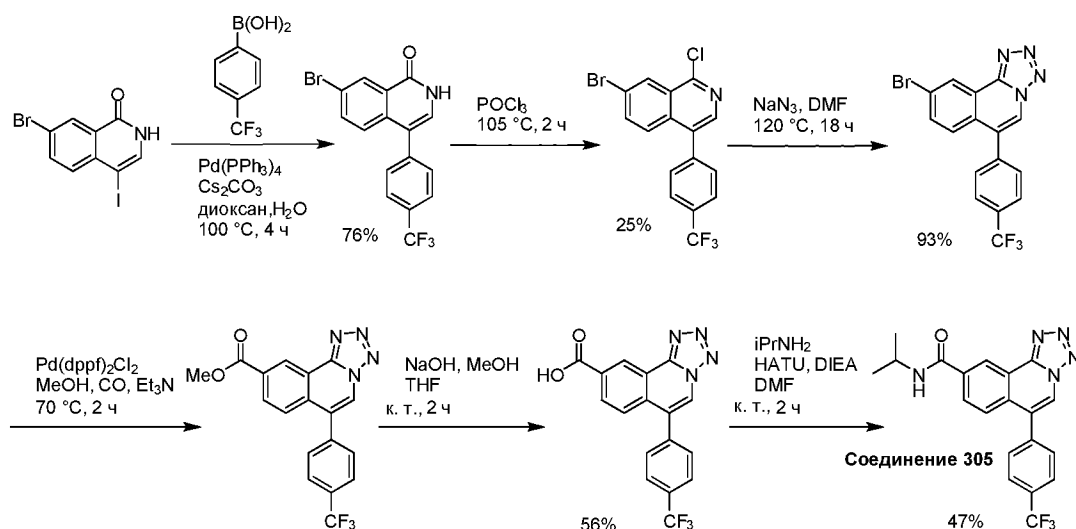
[00815] Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохинолин-9-карбоксилат (1 эквив.) суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 M) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 M) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и подкисляли до значения pH

2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бледно-желтого твердого вещества (35 мг, 38%). LCMS $[M+H]^+ = 358$.

***N*-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохиолин-9-карбоксамид**

[00816] 6-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[3,4-а]изохиолин-9-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (6 мг). LCMS $[M+H]^+ = 399$.

Пример 256: *N*-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохиолин-9-карбоксамид (соединение 305)



7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)изохиолин-1(2H)-он

[00817] 7-Бром-4-йодизохиолин-1(2H)-он (2 г, 1 эквив.), Cs₂CO₃ (1,1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (1,1 эквив.), диоксан (200 мл) и H₂O (60 мл) объединяли и тщательно продували N₂ в течение 10 мин при к. т. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,1 эквив.) и смесь нагревали при 100 °C в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 60% EtOAc в гексане, с получением требуемого продукта (1,6 г, 76%). LCMS $[M+H]^+ = 368$.

7-Бром-1-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)изохиолин

[00818] 7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)изохиолин-1(2H)-он (1,6 г, 1 эквив.) и POCl₃ (10 мл) нагревали до 105 °C в течение 2 ч. Смесь осторожно добавляли к

ледяной H₂O и полученное твердое вещество осторожно нейтрализовали NaHCO₃ с получением требуемого продукта (420 мг, 25%). LCMS [M+H]⁺= 386.

9-Бром-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин

[00819] 7-Бром-1-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин (200 мг, 1 эквив.), NaN₃ (34 мг, 1 эквив.) и DMF (1,5 мл) нагревали до 120°C в течение 18 ч. Смесь добавляли к H₂O, фильтровали и промывали H₂O с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (189 мг, 93%). LCMS [M+H]⁺= 392.

Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксилат

[00820] К смеси 9-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолина (100 мг, 1 эквив.) в MeOH (0,1M) добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (0,05 эквив.) и Et₃N (2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением красного твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺= 373.

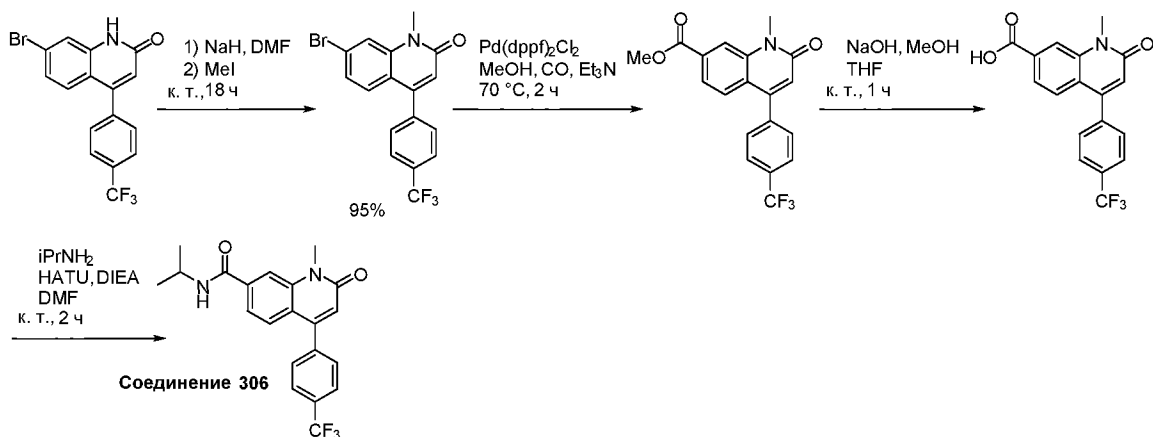
6-(4-(Трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоновая кислота

[00821] Метил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксилат (1 эквив.), суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 M) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 M) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бледно-желтого твердого вещества (51 мг, 56%). LCMS [M+H]⁺= 359.

N-Изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксамид

[00822] 6-(4-(Трифторметил)фенил)тетразоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2M) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (23 мг, 47%). LCMS [M+H]⁺= 400.
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (br d, *J*=5,09 Гц, 6 H) 4,08 - 4,26 (m, 1 H) 6,99 - 7,21 (m, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 2 H) 7,99 (br d, *J*=7,04 Гц, 1 H) 8,06 (br d, *J*=6,26 Гц, 1 H) 8,17 - 8,39 (m, 1 H) 8,86 (br dd, *J*=6,07, 0,98 Гц, 1 H) 9,27 (br s, 1 H).

Пример 257: N-Изопропил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксамид (соединение 306)



7-Бром-1-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он

[00823] 7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он (185 мг, 0,5 ммоль) в DMF (3 мл) при к. т. обрабатывали NaH (30 мг, 60%, 1,5 экв.) в течение 15 мин перед добавлением MeI (0,076 мл, 2,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и фильтровали с получением белого твердого вещества (200 мг, 100%). LCMS $[M+H]^+ = 382$.

Метил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксилат

[00824] К смеси 7-бром-1-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-она (1 эквив.) в MeOH (0,1 М) добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (0,05 эквив.) и Et₃N (2 эквив.). CO (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением красного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 362$.

1-Метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоновая кислота

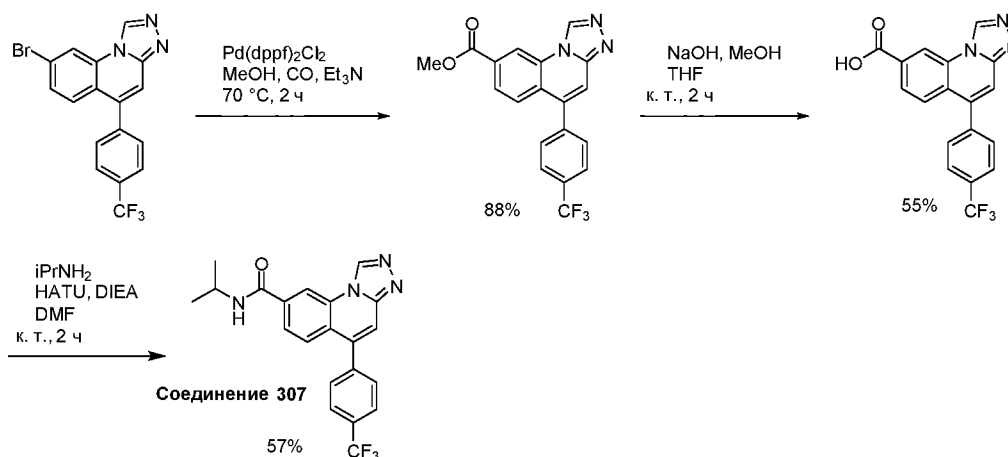
[00825] Метил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксилат (1 эквив.), суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бледно-желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 348$.

N-Изопропил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксамид

[00826] 1-Метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. DIEA (2 эквив.) медленно добавляли и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное

твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества. LCMS [M+H]⁺= 389. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,29 (m, 6 H) 3,75 (br s, 3 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 6,52 - 6,76 (m, 1 H) 7,27 - 7,54 (m, 1 H) 7,54 - 7,80 (m, 3 H) 7,82 - 7,98 (m, 3 H) 8,44 - 8,56 (m, 1 H).

Пример 258: N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксамид (соединение 307)



Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксилат

[00827] К смеси 8-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолина (1 эквив.) в MeOH (0,1 М) добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (0,05 эквив.) и Et₃N (2 эквив.). СО (газ) барботировали в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением красного твердого вещества (85 мг, 88%). LCMS [M+H]⁺= 372.

5-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоновая кислота

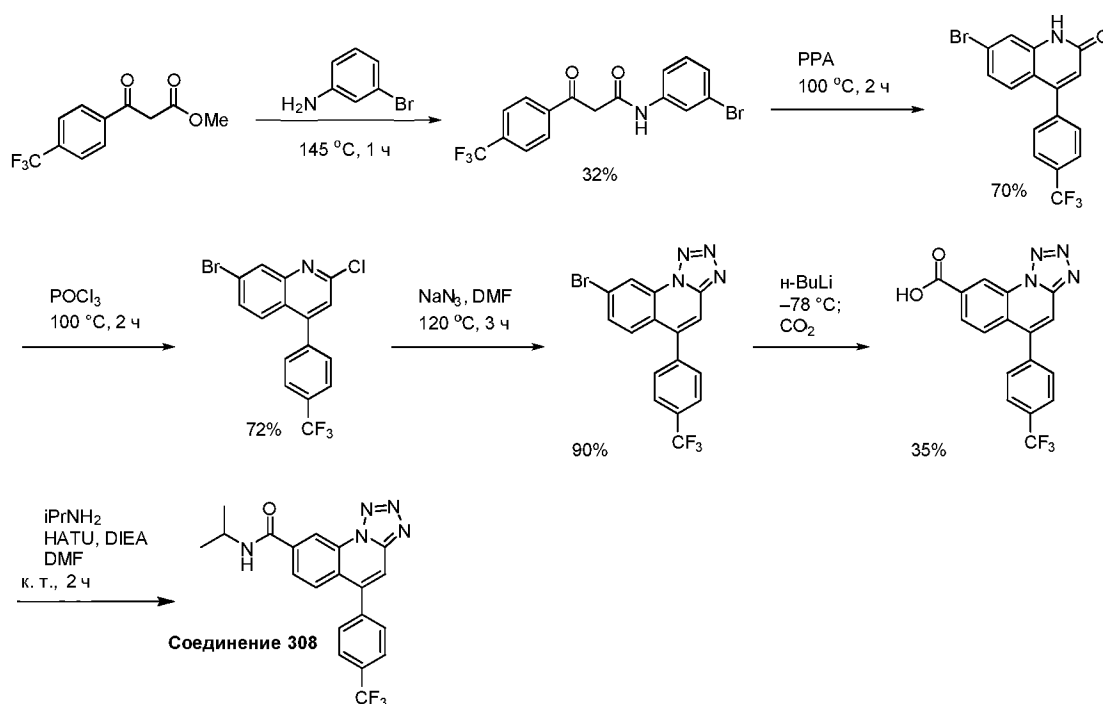
[00828] Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксилат (1 эквив.) суспендировали в MeOH/THF (1:1, 0,05 М) и обрабатывали 2 н NaOH (0,1 М) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, подкисляли до значения pH 2 и полученное твердое вещество фильтровали с получением бледно-желтого твердого вещества (45 мг, 55%). LCMS [M+H]⁺= 358.

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксамид

[00829] 5-(4-(Трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к.

т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества (10 мг, 57%). LCMS [M+H]⁺= 399. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 - 1,30 (m, 6 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 7,70 (br d, *J*=7,43 Гц, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 2 H) 7,95 (br d, *J*=7,04 Гц, 3 H) 8,38 - 8,57 (m, 1 H) 8,92 (br s, 1 H) 10,06 (br s, 1 H).

Пример 259: *N*-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид (соединение 308)



***N*-(3-Бромфенил)-3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид**

[00830] Метил-3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил), синтезированный согласно *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 303–313, (12,3 г, 50 ммоль, 1 эквив.) и 3-броманилин (8,6 г, 1 эквив.) смешивали и нагревали до 145 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. Добавляли DCM/гексан (10/10 мл) и фильтровали с получением твердого вещества, а затем промывали минимальным количеством DCM с получением требуемого продукта (6,2 г, 32%). LCMS [M+H]⁺= 387.

7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он

[00831] *N*-(3-Бромфенил)-3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид (3 г, 7,8 ммоль) добавляли к PPA (20 мл) при 50 °C, нагревали до 100 °C в течение 2 ч, а затем смешивали с ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, сушили и перекристаллизовывали с EtOH с получением белого твердого вещества (2 г, 70%). LCMS

$[M+H]^+ = 369$.

7-Бром-2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин

[00832] 7-Бром-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ол (2 г, 5,4 ммоль) суспендировали в $POCl_3$ (15 мл) и нагревали до $100^\circ C$ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и гасили ледяной водой. Полученную смесь нейтрализовали гидроксидом аммония и экстрагировали DCM. Органические вещества промывали водой, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества (1,5 г, 72%). LCMS $[M+H]^+ = 387$.

8-Бром-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин

[00833] Смесь 7-Бром-2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолона (386 мг, 1 эквив.), NaN_3 (65 мг, 1 эквив.) и DMF (2 мл) нагревали до $120^\circ C$ в течение 3 ч, а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H_2O , соевым раствором, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали в EtOAc с получением белого кристалла (200 мг, 51%). LCMS $[M+H]^+ = 393$.

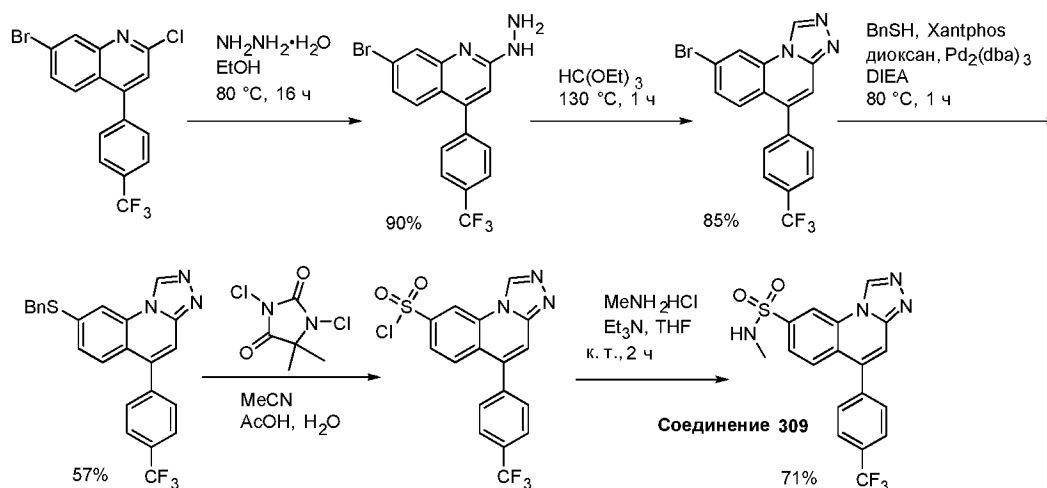
5-(4-(Трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоновая кислота

[00834] 8-Бром-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин (61 мг, 0,16 ммоль) в THF (5 мл) при $-78^\circ C$ в атмосфере N_2 по каплям обрабатывали $n-BuLi$ (2,5 М, 0,068 мл, 1,1 эквив.). Через 30 мин CO_2 барботировали в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до к. т. и гасили водой (2 мл), концентрировали, экстрагировали эфиром и нейтрализовали с получением белого твердого вещества в виде 5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоновой кислоты (20 мг, 35%). LCMS $[M+H]^+ = 359$.

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид

[00835] 5-(4-(Трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-карбоновую кислоту (1 эквив.), пропан-2-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 М) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением требуемого амидного продукта в виде бесцветного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 400$.

Пример 260: N-Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-сульфонамид (соединение 309)



7-Бром-2-гидразинил-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин

[00836] 7-Бром-2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин (386 мг, 1,0 ммоль) в EtOH (1 мл) обрабатывали гидразина моногидратом (500 мг, 10 эквив.) и нагревали до 80°C всю ночь. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением белого твердого вещества (360 мг, 90%). LCMS [M+H]⁺ = 382.

8-Бром-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин

[00837] 7-Бром-2-гидразинил-4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин (360 мг, 1 эквив.) растворяли в HC(OEt)₃ (10 мл) и нагревали до 130°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. полученное твердое вещество фильтровали и сушили (300 мг, 85%). LCMS [M+H]⁺ = 393.

8-(Бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин

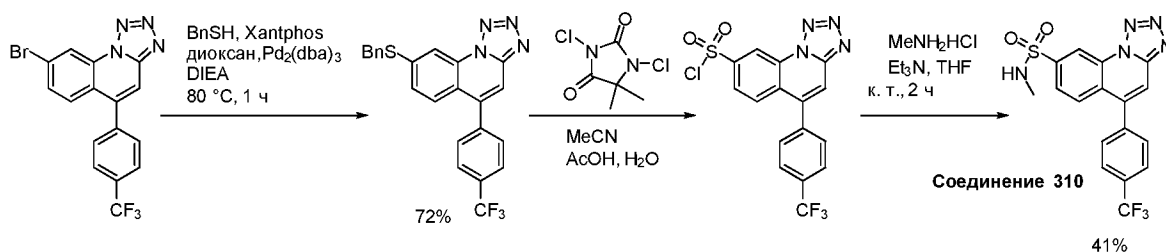
[00838] К смеси 8-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолона (60 мг, 0,15 ммоль), Xantphos (4,4 мг, 5%), Pd₂(dba)₃ (3,4 мг, 2,5 моль.%) в атмосфере N₂ добавляли диоксан (2 мл) и DIEA (0,053 мл, 2,0 эквив.), а затем нагревали до 80°C в течение 10 мин перед добавлением BnSH (0,019 мл, 1,2 эквив.). Нагревание продолжали в течение 1 ч перед охлаждением до к. т. Смесь концентрировали и очищали методом FCC (25% EtOAc в Hex) с получением желтого твердого вещества как 8-(бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолон (38 мг, 58%). LCMS [M+H]⁺ = 436.

N-Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-сульфонамид

[00839] 8-(Бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолон (38 мг, 1 эквив.) растворяли в MeCN (3 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали HOAc (0,032 мл) и водой (0,021 мл), а затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (35 мг, 2,0 эквив.). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и

промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества, используемого сразу на следующей стадии. Раствор 5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-сульфонилхлорида (38 мг, 0,092 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли к смеси MeNH₂ HCl соли (110 мг) и Et₃N (0,4 мл) в THF (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 75% EtOAc в гексане, с получением белого твердого вещества (26 мг, 71%). LCMS [M+H]⁺ = 407. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 7,72 - 7,99 (m, 7 H) 8,91 (br s, 1 H) 10,26 (br s, 1 H).

Пример 261: N-Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-сульфонамид (соединение 310)



8-(Бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин

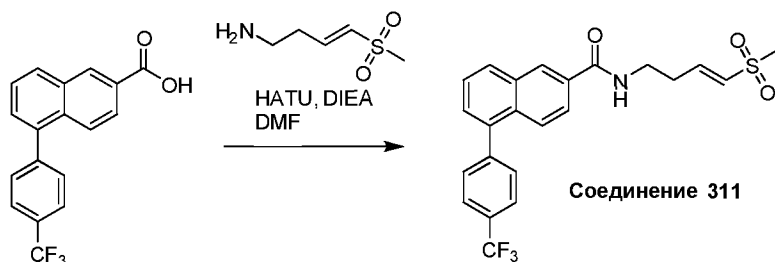
[00840] К смеси 8-бром-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолина (60 мг, 0,15 ммоль), Xantphos (4,4 мг, 5%), Pd₂(dba)₃ (3,4 мг, 2,5%) в атмосфере N₂ добавляли диоксан (2 мл) и DIEA (0,053 мл, 2,0 экв.), а затем нагревали до 80°C в течение 10 мин перед добавлением BnSH (0,019 мл, 1,2 экв.). Нагревание продолжали в течение 1 ч перед охлаждением до к. т. Смесь очищали методом FCC (25% EtOAc в Hex) с получением 8-(бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолина (47 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 436.

N-Метил-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-сульфонамид

[00841] 8-(Бензилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин (47 мг, 1 эквив.) растворяли в MeCN (6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали HOAc (0,039 мл), водой (0,026 мл), а затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (43 мг, 2,0 эквив.). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества (41 мг), используемого сразу на следующей стадии. Раствор 5-(4-(трифторметил)фенил)тетразоло[1,5-а]хинолин-8-сульфонилхлорида (41 мг, 0,10 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли к смеси MeNH₂ HCl соли (118 мг) и Et₃N (0,3 мл) в THF (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc и

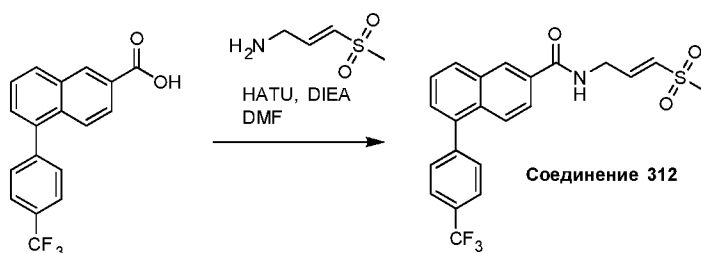
промывали нас. водн. NH_4Cl , H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 75% EtOAc в гексане, с получением белого твердого вещества (16 мг, 41%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 7,84 (br d, $J=7,04$ Гц, 2 H) 7,93 - 8,14 (m, 4 H) 8,21 - 8,44 (m, 1 H) 9,01 (br s, 1 H).

Пример 262: (*E*)-*N*-(4-(Метилсульфонил)бут-3-ен-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 311)



[00842] 5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*E*)-4-(метилсульфонил)бут-3-ен-1-амин (1,2 эквив.) (синтезированный согласно *JACS*, **2010**, 132, 12853—12855) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2M) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением требуемого амидного продукта, коричневого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$.

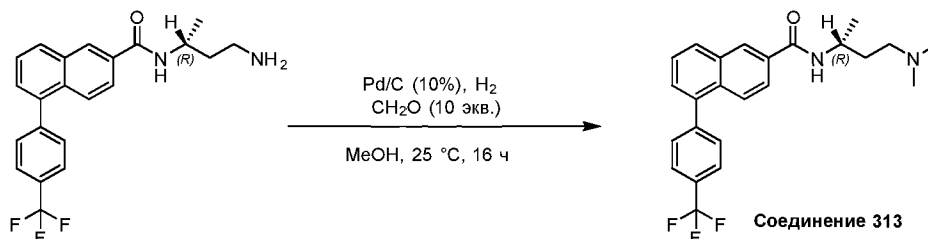
Пример 263: (*E*)-*N*-(3-(Метилсульфонил)аллил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 312)



[00843] 5-(4-(Трифторметил)фенил)-2-нафтойную кислоту (1 эквив.), (*E*)-3-(метилсульфонил)проп-2-ен-1-амин (1,2 эквив.) и HATU (1,2 эквив.) растворяли в DMF (0,2 M) при к. т. Медленно добавляли DIEA (2 эквив.) и смесь перемешивали при к. т. до израсходования кислоты, как было определено методом LCMS, 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O и быстро перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали H_2O и сушили с получением требуемого

амидного продукта, коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 434$.

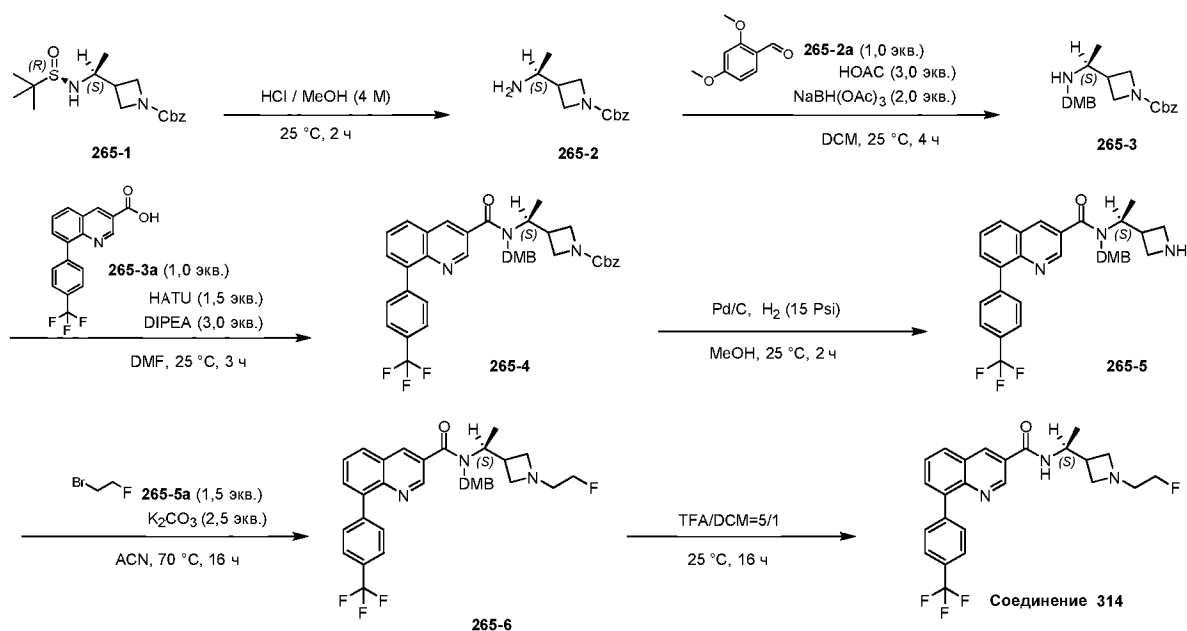
Пример 264: *N*-[(1*R*)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (соединение 313)



***N*-[(1*R*)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид**

[00844] К раствору *N*-[(1*R*)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и формальдегида (210,0 мг, 2,59 ммоль, 20 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 30%-60%, 6,5 мин) с получением *N*-[(1*R*)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид (7,38 мг, 12,5% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,872 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₅F₃N₂O 414,19 m/z, получено 415,3 $[M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (br s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J* = 1,6, 8,9 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 4,6 Гц, 6H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Пример 265: *N*-[(1*S*)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 314)



бензил-3-[(1S)-1-аминоэтил]азетидин-1-карбоксилат

[00845] К раствору соединения **265-1** (3,8 г, 11,23 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 5 мл, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. При помощи TLC (DCM/MeOH = 10/1, UV 254, I₂) наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и была образована одна новая зона. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~95% требуемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением MeOH и HCl/MeOH с получением соединения **265-2** (2,61 г, неочищенное) в виде бесцветного вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Бензил-3-[(1S)-1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00846] К раствору соединения **265-2a** (1,6 г, 9,63 ммоль, 1 экв.) и соединения **265-2** (2,26 г, 9,63 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли HOAc (1,73 г, 28,89 ммоль, 1,65 мл, 3 экв.), перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, а затем добавляли NaBH(OAc)₃ (4,08 г, 19,26 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. При помощи TLC (EA/PE = 1/1, UV 254) наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и была одна образована новая зона. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~63% требуемого соединения. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и значение pH смеси нейтрализовали до значения 9~10 водн. NaOH (2 М). Водную фазу экстрагировали EA (40 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом

флэш-хроматографии на силикагеле (20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~50%) с получением соединения **265-3** (2,8 г, 7,28 ммоль, 75,6% выход) в виде желтого масла.

бензил-3-[(1S)-1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

[00847] Смесь соединения **265-3a** (2,0 г, 6,30 ммоль, 1 экв.), HATU (3,60 г, 9,46 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (2,44 г, 18,91 ммоль, 3,3 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли соединение **265-3** (2,67 г, 6,93 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. При помощи TLC (DCM/MeOH = 20/1, UV 254) наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и была одна образована новая зона. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~55% требуемого соединения. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, EA/PE: 0~40%) с получением соединения **265-4** (2,6 г, 3,12 ммоль, 49,5% выход) в виде желтого масла. Это проверяли методом LCMS.

N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00848] К раствору соединения **265-4** (2,5 г, 3,66 ммоль, 1 экв.) в MeOH (35 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~80% требуемого соединения. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали MeOH (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **265-5** (1,95 г, неочищенное) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[(1S)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

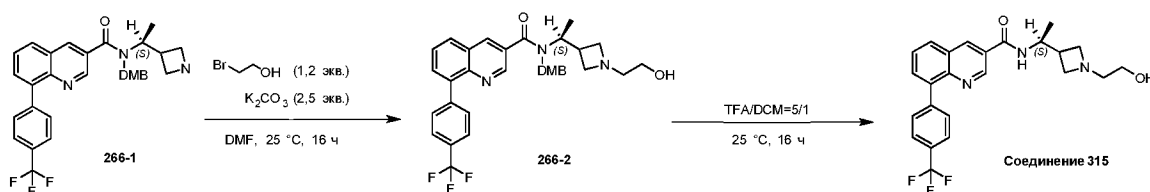
[00849] К раствору соединения **265-5** (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли K₂CO₃ (125,7 мг, 0,91 ммоль, 2,5 экв.) и соединение **265-5a** (69,3 мг, 0,55 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~91% требуемого соединения. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и перемешивали

в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **265-6** (188 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[(1S)-1-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 314)

[00850] К раствору соединения **265-6** (165 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (3,1 г, 27,0 ммоль, 2 мл, 97,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~77% требуемого соединения. При помощи HPLC наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~85% требуемого соединения. K₂CO₃ (твердый) добавляли для гашения реакции и значение pH довели до 9-10. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали MeOH (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм× 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O)-ACN]; В%: 45%-75%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (26,3 мг, 59,0 мкмоль, 21,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,759 мин, масса расчит. для C₂₄H₂₃F₄N₃O 445,18, m/z получено 446,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 4,55 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,43 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 3H), 3,25 (dd, J = 3,3, 6,5 Гц, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 266: N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 315)



N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

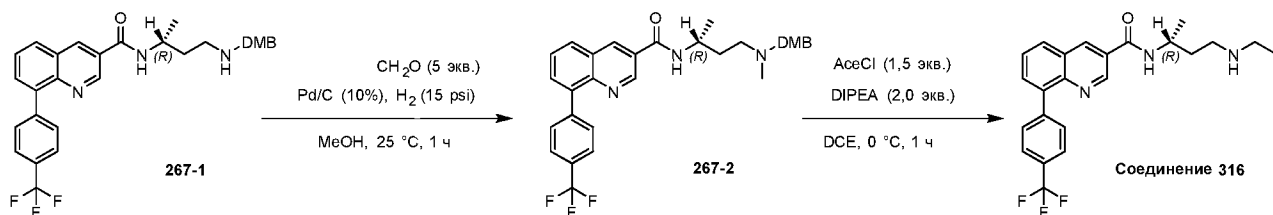
[00851] К раствору соединения **266-1** (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K₂CO₃ (125,7 мг, 0,91 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромэтанол (54,6 мг, 0,44 ммоль, 31,0

мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~75% требуемого соединения. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **266-2** (176 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 315)

[00852] К раствору соединения **266-2** (150 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,00 мл, 106,9 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено ~63% требуемого соединения. K₂CO₃ (твердый) добавляли для гашения реакции и значение pH довели до 9-10. Реакционную смесь фильтровали и кек промывали MeOH (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 50%-50%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (20,6 мг, 46,5 ммоль, 18,4% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,740 мин, масса рассчит. для C₂₄H₂₄F₃N₃O₂ 443,18, m/z получено 444,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 1,4, 8,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 7,3, 8,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,59 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 4,7, 5,8 Гц, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 267: N-[(1R)-3-(этиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 316)



N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метилэтиламино]-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

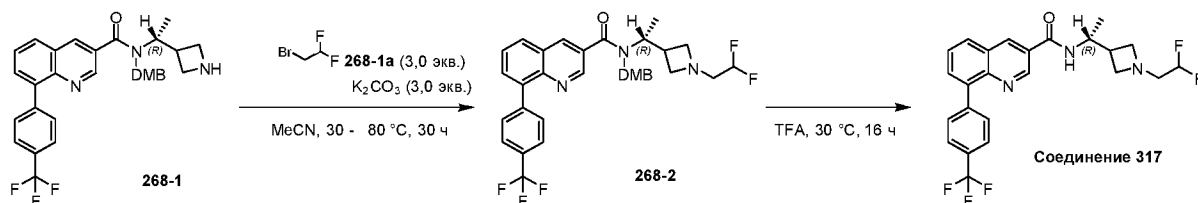
[00853] К раствору соединения **267-1** (50 мг, 93,0 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3

мл) добавляли ацетальдегид (20,4 мг, 0,46 ммоль, 26,1 мкл, 5 экв.) и Pd/C (25 мг, 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **267-2** (50 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,925 мин, масса рассчит. для C₃₂H₃₄F₃N₃O₃ 565,26 m/z получено 566,4 [M+H]⁺.

***N*-[(1*R*)-3-(этиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 316)**

[00854] К раствору соединения **267-2** (50 мг, 88,4 мкмоль, 1 экв.) в DCE (1,5 мл) добавляли DIPEA (22,8 мг, 0,17 ммоль, 30,7 мкл, 2,0 экв.) и 1-хлорэтилхлорформат (18,9 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) с получением требуемого продукта (30 мг). Продукт (30 мг) очищали методом преп.-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 6,5 мин) (2,0 мг, 4,5 мкмоль, 5,1% выход, HCl). LCMS (ESI): RT = 0,843 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₄F₃N₃O 415,19 m/z получено 416,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,29 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,10 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, *J* = 1,4, 7,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,84 (s, 4H), 4,41 - 4,20 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 4H), 2,11 - 1,89 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Пример 268: (*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 317)



(*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

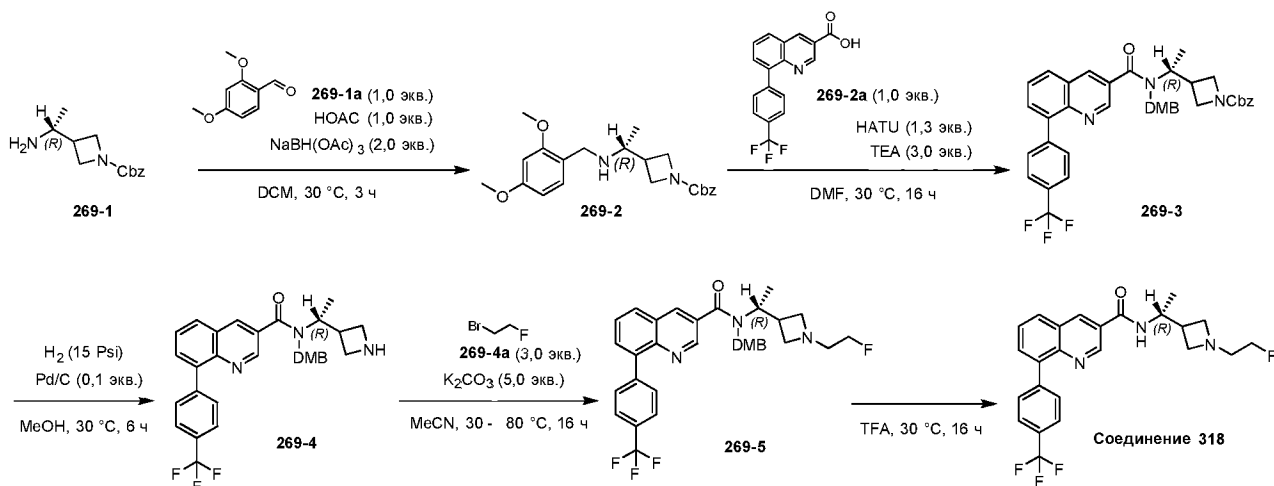
[00855] К раствору соединения **268-1** (50 мг, 91,0 мкмоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (37,7 мг, 0,27 ммоль, 3 экв.) в ACN (1 мл) при 30°C добавляли соединение **268-1a** (39,6 мг, 0,27 ммоль, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **268-2** (55 мг, 89,6 мкмоль, 98,5% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии.

(R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 317)

[00856] Раствор соединения **268-2** (55 мг, 89,6 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением TFA. Остаток подщелачивали NH₃·H₂O (1 мл), а затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм× 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-77%, 9,5 мин) с получением требуемого соединения (13,1 мг, 28,4 мкмоль, 31,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,777 мин, масс. расчет. для C₂₄H₂₂F₅N₃O 463,17, m/z получено 464,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,18 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,3, 7,2 Гц, 1H), 7,87 (q, *J* = 8,4 Гц, 4H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 6,10 - 5,73 (m, 1H), 4,36 - 4,19 (m, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,00 (t, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,77 (dt, *J* = 4,2, 16,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 269: (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид (соединение 318)



(R)-бензил-3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00857] К раствору соединения **269-1а** (500 мг, 3,01 ммоль, 1 экв.) и соединения **269-1** (775,5 мг, 3,31 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (10 мл) при 30°C добавляли HOAc (180,7 мг, 3,01 ммоль, 0,17 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Затем NaBH(OAc)₃ (1,28 г, 6,02 ммоль, 2 экв.) добавляли в вышеуказанную смесь при 30°C и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **269-2** (1,10 г, 2,86 ммоль, 95,1% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии.

(R)-бензил-3-(1-(N-(2,4-диметоксибензил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат

[00858] К раствору соединения **269-2a** (650 мг, 2,05 ммоль, 1 экв.), соединения **269-2** (1,04 г, 2,25 ммоль, 1,1 экв.) и НАТУ (1,01 г, 2,66 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (10 мл) при 30°C добавляли ТЕА (621,9 мг, 6,15 ммоль, 0,86 мл, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~50% элюента этилацетата/петролейного эфира приблизительно 35 мл/мин) с получением соединения **269-3** (1,1 г, 1,51 ммоль, 73,8% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,024 мин, масс. расчет. для $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 683,26, m/z получено 684,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00859] К раствору соединения **269-3** (1,1 г, 1,61 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) при 30°C добавляли Pd/C (171,2 мг, 0,16 ммоль, 10%, 0,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением Pd/C и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **269-4** (850 мг, 1,48 ммоль, 92,3% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,811 мин, масс. расчет. для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 549,22, m/z получено 550,1 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

(R)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

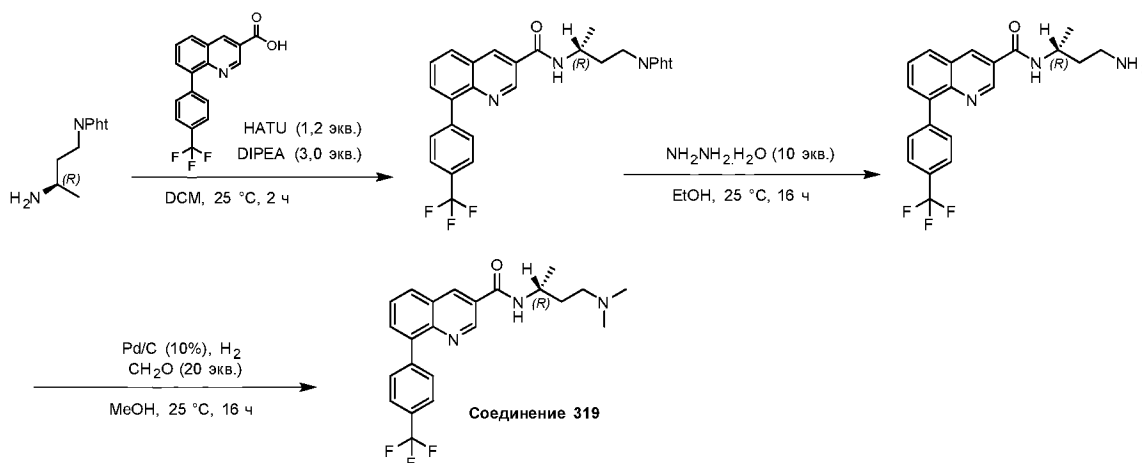
[00860] К раствору соединения **269-4** (40 мг, 72,8 мкмоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (50,3 мг, 0,36 ммоль, 5 экв.) в ACN (1 мл) при 30°C добавляли соединение **269-4a** (27,7 мг, 0,22 ммоль, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **269-5** (40 мг, 67,2 мкмоль, 92,3% выход) в виде бесцветного масла.

WX2798: (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид

[00861] Раствор соединения **269-5** (40 мг, 67,2 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением TFA. Остаток подщелачивали NH₃·H₂O (1 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм× 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O)-ACN]; B%: 49%-69%, 9,5 мин) с получением указанного соединения (8,3 мг, 18,5 мкмоль, 27,5% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,752 мин, масс. расчит. для C₂₄H₂₃F₄N₃O 445,18, m/z получено 446,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 4H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 4,42 (t, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,67 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Пример 270: N-[(1R)-3-(Диметиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид (соединение 319)



N-[(1R)-3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид

[00862] К раствору 2-[(3R)-3-аминобутил]изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,96 ммоль, 1 экв., HCl) и 8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновой кислоты (622,7 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли HATU (895,6 мг, 2,36 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (761,1 мг, 5,89 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл× 3).

Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash колонка, градиент 0~90% элюента петролейного эфира/этилацетатного эфира приблизительно 30 мл/мин) с получением *N*-[(1*R*)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (767 мг, 1,48 ммоль, 75,50% выход), который получали в виде белого твердого вещества.

***N*-[(1*R*)-3-Амино-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида**

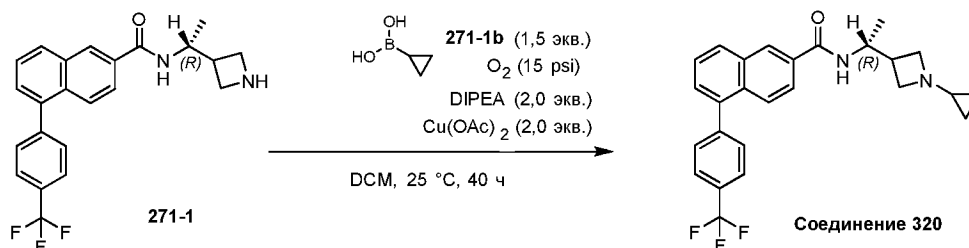
[00863] К раствору *N*-[(1*R*)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (650 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.) в EtOH (7 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (739,7 мг, 12,56 ммоль, 85%, 10 экв.), а затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную суспензию фильтровали и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *N*-[(1*R*)-3-амино-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (403 мг, 72,8% выход), который получали в виде светло-желтого твердого вещества

***N*-[(1*R*)-3-(Диметиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида**

[00864] К раствору *N*-[(1*R*)-3-амино-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и формальдегида (209,4 мг, 2,58 ммоль, 20 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт. /кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 6,5 мин) с получением *N*-[(1*R*)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамида (10,12 мг, 22,17 мкмоль, 17,18% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,756 мин, масса рассчит. для C₂₃H₂₄F₃N₃O 415,19 m/z, получено 416,3 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (br s, 1H), 9,31 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 4H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 4,3 Гц, 6H), 2,10 - 1,86 (m, 2H), 1,27

(d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

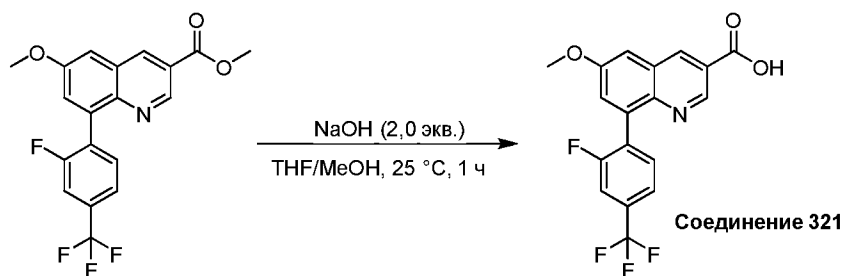
Пример 271: (R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид (соединение 320)



(R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид

[00865] К смеси соединения **271-1** (60,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **271-1a** (19,4 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (54,7 мг, 0,30 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (38,9 мг, 0,30 ммоль, 52 мкл, 2,0 экв.) одной порцией при 30°C. Суспензию дегазировали в вакууме и продували O_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере O_2 (15 фунт. /кв. дюйм) при 30°C в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом преп.-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; В%: 57%-87%, 9,5 мин) с получением требуемого соединения (6,85 мг, 16 мкмоль, 10,3% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,878 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 438,19, m/z получено 439,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (brd, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,12 (brd, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (brd, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,80 (brd, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,74 (brd, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (brd, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,24 (brd, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,29 (brs, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 1,83 (brs, 1H), 1,10 (brd, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,35 - 0,17 (m, 4H).

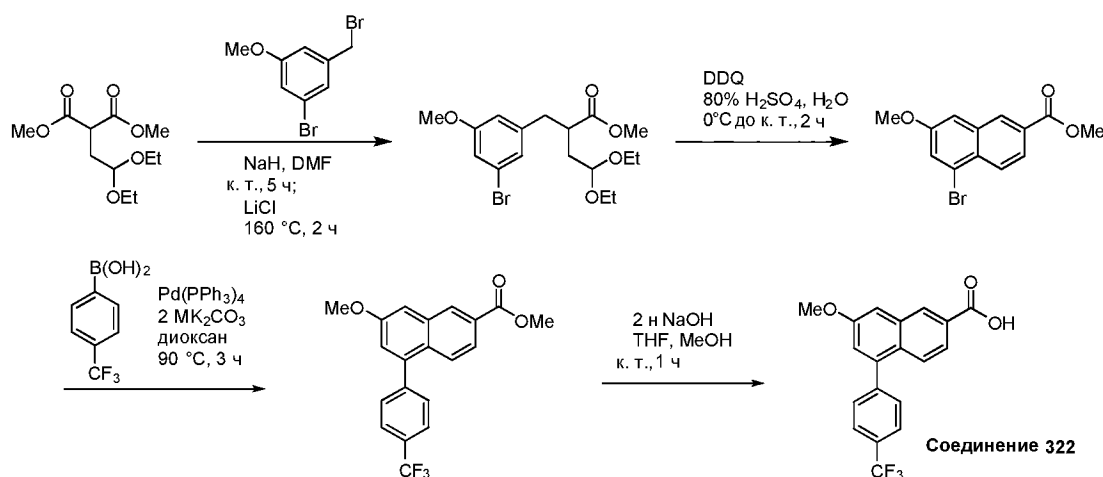
Пример 272: 8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метоксихинолин-3-карбоновая кислота (соединение 321)



[00866] К раствору соединения метил-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-

метоксифинолин-3-карбоксилата (30,0 мг, 79,0 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (0,6 мл) и MeOH (0,2 мл) добавляли NaOH (1 М, 0,16 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 М) до 5, а затем суспензию экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного соединения (14,48 мг, 49,6% выход,) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,931 мин, масса рассчит. для C₁₈H₁₁F₄NO₃ 365,07, m/z получено 366,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

Пример 273: 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота (соединение 322)



Стадия 1: метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипутаноат

[00867] NaH 60% в минеральном масле (1,03 г, 25,7 ммоль, 2,7 эквив.) осторожно добавляли к 1-бром-3-(бромметил)-5-метоксибензолу (2,66 г, 9,5 ммоль, 1 эквив.) в 20 мл DMF и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Диметил-2-(2,2-диэтоксиэтил)малонат (3,5 г, 14,3 ммоль, 1,5 эквив.) в 12 мл DMF добавляли по каплям и перемешивали при к. т., пока при помощи LCMS не наблюдали полное израсходование исходного вещества, 4 ч. Осторожно добавляли LiCl (445 мг, 10,5 ммоль, 1,1 эквив.) и смесь нагревали до 160°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли Et₂O и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 15% EtOAc в гексане, с получением метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипутаноата (2,037 г, 5,2 ммоль, 55% выход) в виде желтого масла. LCMS рассчит.: 389 ([M+H]⁺), m/z получено: 389.

Стадия 2: метил-5-бром-7-метокси-2-нафтоат

[00868] Метил-2-(3-бром-5-метоксибензил)-4,4-диэтоксипутаноат (390 мг, 1 ммоль, 1 эквив.) в MeOH (0,5 мл) осторожно добавляли к DDQ (230 мг, 1,01 ммоль, 1,01 эквив.) в 2 мл 80% H₂SO₄ (водн.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и медленно нагревали до к. т. в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали, повторно растворяли в EtOAc и органический слой промывали H₂O, солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC, градиент 0 - 20% EtOAc в гексане, с получением метил-5-бром-7-метокси-2-нафтоата (200 мг, 0,68 ммоль, 68% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS расчет.: 295 ([M+H]⁺), m/z получено: 295.

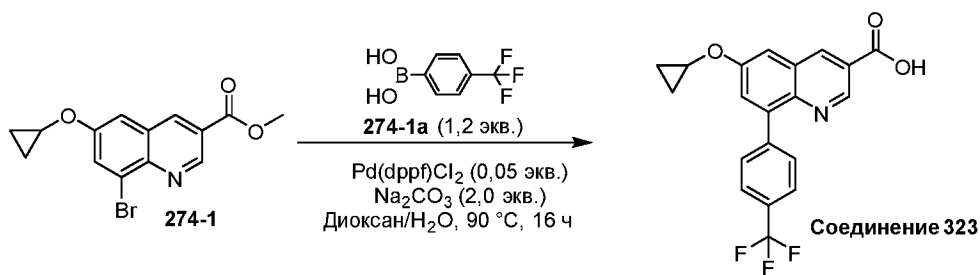
Стадия 3: метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоат

[00869] 5-Бром-7-метокси-2-нафтоат (800 мг, 2,7 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (618 мг, 3,2 ммоль, 1,2 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/2 M K₂CO₃ (водн.) (10,8 мл:2,7 мл, 0,2 M) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч, при этом при помощи LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc и промывали нас. водн. NH₄Cl, H₂O и солевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом FCC, градиент 0 - 20% EtOAc в гексане, с получением метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоата (884 мг, 2,5 ммоль, 91% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS расчет.: 361 ([M+H]⁺), m/z получено: 361.

Стадия 4: 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота

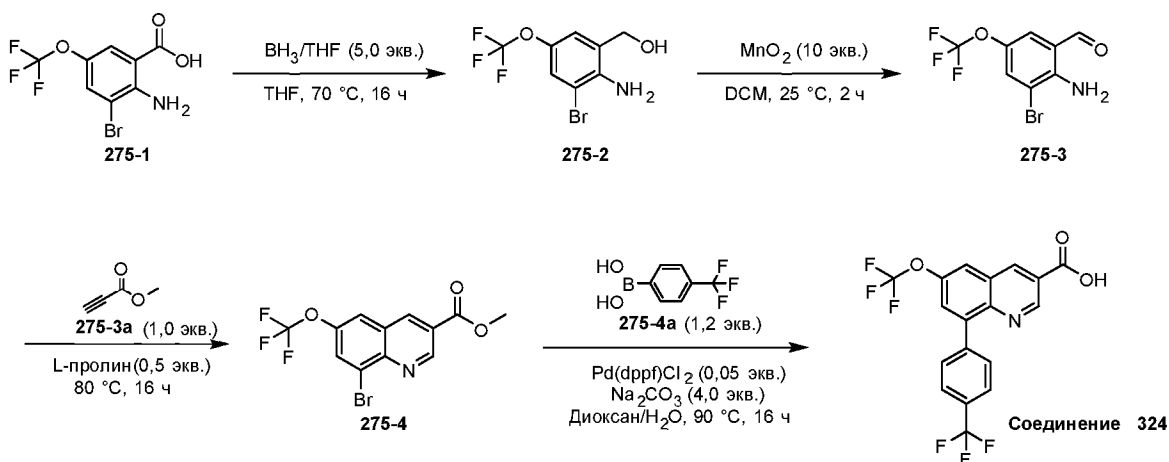
[00870] Метил-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтоат (724 мг, 2 ммоль, 1 эквив.) перемешивали в 24 мл 1:1:1 смеси THF:MeOH:2 n NaOH (водн.) при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток растворяли в DCM и подкисляли 2 n HCl (водн.). Органический слой сушили Na₂SO₄ и концентрировали с получением 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойной кислоты (690 мг, 2 ммоль, 100% выход), бесцветное твердое вещество. LCMS расчет.: 347 ([M+H]⁺), m/z получено: 347.

Пример 274: 6-циклопропокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 323)



[00871] К раствору соединения **274-1** (30 мг, 93 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **274-1a** (21,2 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (29,6 мг, 0,28 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,4 мг, 4,6 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 M) до 6, а затем суспензию экстрагировали EA (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (14,63 мг, 37% выход, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,002 мин, масса расчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ 373,09, m/z получено 373,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,97 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 4H), 7,60 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

Пример 275: 6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 324)



Стадия 1: [2-амино-3-бром-5-(трифторметокси)фенил]метанол

[00872] К смеси соединения **275-1** (400 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) добавляли BH_3 .THF (1 M, 6,7 мл, 5,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. При помощи TLC (PE: EA=1: 1, UV) наблюдали образованные новые зоны. Смесь гасили MeOH (3 мл)

при 0°C. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EA (10 мл× 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **275-2** (380 мг, 1,33 ммоль, 99,64% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,741 мин, масс. расчет. для C₈H₇BrF₃NO₂ 284,96, m/z получено 285,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 - 7,32 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,68 - 4,65 (m, 2H).

Стадия 2: 2-амино-3-бром-5-(трифторметокси)бензальдегид

[00873] К смеси соединения **275-2** (470 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли MnO₂ (1,4 г, 16,4 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. При помощи TLC (PE: EA = 3: 1, UV) наблюдали образованные новые зоны. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **275-3** (442 мг, 1,5 ммоль, 89% выход) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,813 мин, масс. расчет. для C₈H₅BrF₃NO₂ 282,95, m/z получено 283,7

Стадия 3: метил-8-бром-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксилат

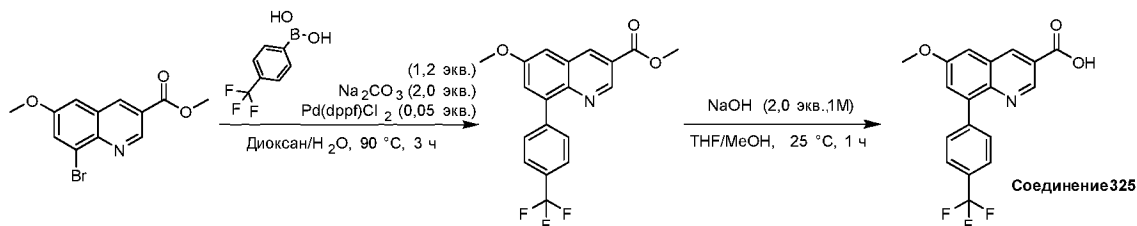
[00874] К смеси соединения **275-3** (440 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **275-3a** (156,3 мг, 1,9 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли L-пролин (89,2 мг, 0,774 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. При помощи TLC (PE: EA=5: 1, UV) наблюдали образованную новую зону. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл× 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение **275-4** (445 мг, 1,3 ммоль, 82% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,847 мин, масс. расчет. для C₁₂H₇BrF₃NO₃ 348,96, m/z получено 351,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,57 - 9,56 (m, 1H), 8,87 - 8,86 (m, 1H), 8,06 - 8,05 (m, 1H), 7,77(s, 1H), 4,05(s, 3H).

Стадия 4: 6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота

[00875] К смеси соединения **275-4** (50 мг, 0,143 ммоль, 1,0 экв.), соединения **275-4a** (32,5 мг, 0,171 ммоль, 1,2 экв.), H₂O (0,5 мл) и Na₂CO₃ (45,4 мг, 0,428 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (5,2 мг, 7,1 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. При помощи LCMS наблюдали требуемый продукт. Значение pH смеси довели до 6 нас. лимонной кислотой. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл× 3).

Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Получали указанное соединение (17,86 мг, 44,51 мкмоль, 31,16% выход). LCMS (ESI): RT = 0,896 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_3$ 401,5, m/z получено 401,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,52 - 9,51 (m, 1H), 8,97 - 8,96 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 5H), 7,74 (s, 1H).

Пример 276: 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 325)



Стадия 1: метил-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилат [00876]

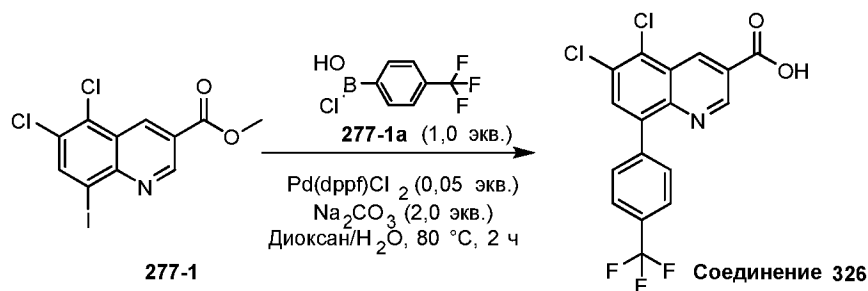
К раствору метил-8-бром-6-метоксихинолин-3-карбоксилата (300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (230,9 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв.) и Na_2CO_3 (214,7 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37,0 мг, 50 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением метил-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилата (350 мг, 95,6% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота

[00877] К раствору метил-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксилата (350 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) в THF (6 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 1,94 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. При помощи TLC (петролейный эфир: этилацетат = 2:1, UV) наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разбавляли водой (10 мл). Значение pH смеси довели при помощи HCl (1 M) до 5, а затем суспензию фильтровали с получением 6-метокси-8-(4-

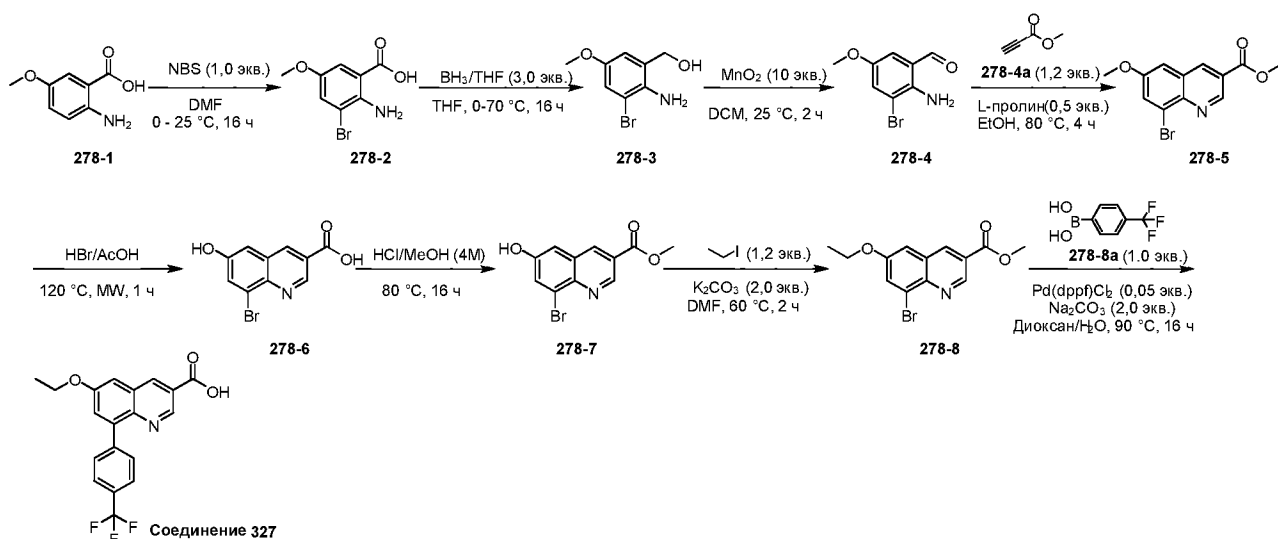
(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновой кислоты (306,07 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,942 мин, масса расчит. для C₁₈H₁₂F₃NO₃ 347,08 m/z, получено 348,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 4H), 7,71 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

Пример 277: 5,6-дихлор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 326)



[00878] К раствору соединения **277-1** (20 мг, 52 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **277-1a** (9,9 мг, 52 мкмоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (11 мг, 0,10 ммоль, 2 экв.) в диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,9 мг, 2,6 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Значение pH реакционной смеси довели при помощи HCl (1 M) до 5. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (3,56 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 1,031 мин, масса расчит. для C₁₇H₈Cl₂F₃NO₂ 384,99, m/z получено 385,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 4H).

Пример 278: 6-этокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 327)



Стадия 1: 2-амино-3-бром-5-метоксибензойная кислота

[00879] Раствор соединения **278-1** (10,0 г, 59,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли NBS (10,7 г, 59,8 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду и суспензию фильтровали с получением соединения **278-2** (8,7 г, неочищенное) в виде темно-пурпурного твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H).

Стадия 2: (2-амино-3-бром-5-метоксифенил)метанол

[00880] К раствору соединения **278-2** (1,0 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 М, 12,2 мл, 3,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. При помощи TLC (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) наблюдали, что исходное вещество было израсходовано и была образована одна основная зона. Затем реакцию охлаждали до 0°C и реакцию гасили MeOH (10 мл). Суспензию концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **278-3** (700 мг, 74% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: 2-амино-3-бром-5-метоксибензальдегид

[00881] К раствору соединения **278-3** (2,2 г, 9,5 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл) добавляли MnO_2 (8,2 г, 95 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **278-4** (1,7 г, 78% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: метил-8-бром-6-метоксихинолин-3-карбоксилат

[00882] К раствору соединения **278-4** (5,3 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **278-4a** (2,3 г, 28 ммоль, 2,30 мл, 1,2 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли L-пролин (1,33 г, 11,5 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакцию охлаждали до 25°C, а затем добавляли воду (30 мл). Суспензию энергично перемешивали в течение 20 мин и фильтровали с получением кека. Твердое вещество собирали и концентрировали под высоким вакуумом с получением соединения **278-5** (5,5 г, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Стадия 5: 8-бром-6-гидроксихинолин-3-карбоновая кислота

[00883] Соединение **278-5** (500 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) переносили в пробирку под микроволновым облучением в HBr/AcOH (4 мл). Закупоренную пробирку нагревали при 120°C в течение 1 ч под микроволновым облучением. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (15 г). Полученную смесь экстрагировали EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **278-6** (450 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: метил-8-бром-6-гидроксихинолин-3-карбоксилат

[00884] Смесь соединения **278-6** (450 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли нас. NaHCO₃ (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **278-7** (320 мг, 67% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

Стадия 7: метил-8-бром-6-гидроксихинолин-3-карбоксилат

[00885] К раствору соединения **278-7** (50 мг, 0,18 моль, 1 экв.) и K₂CO₃ (37 мг, 0,27 моль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) добавляли EtI (33 мг, 0,21 моль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь

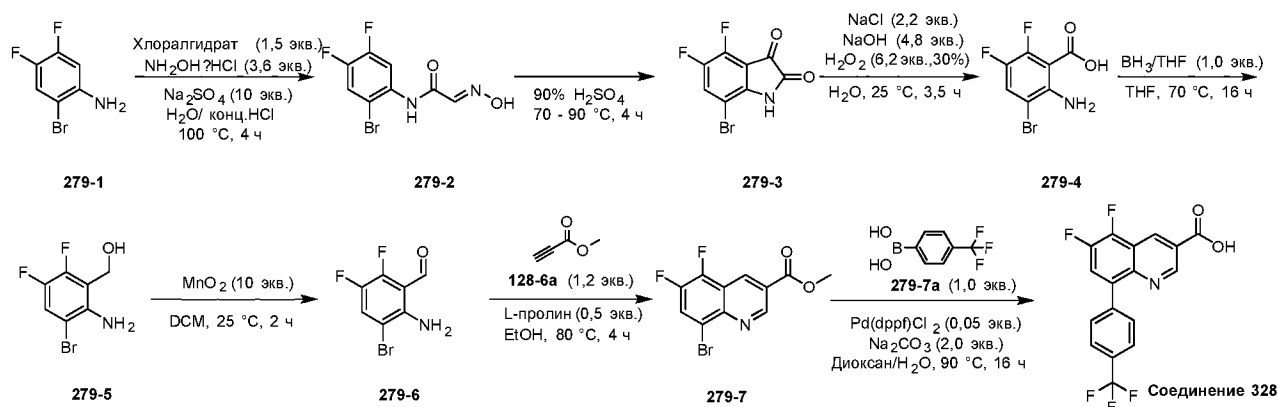
концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали ЕА (30 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **278-8** (50 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8: 6-этокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота

[00886]

К раствору соединения **278-8** (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), соединения **278-8a** (37 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (34 мг, 0,32 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (5,9 мг, 8,1 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь экстрагировали ЕА (20 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (26,61 мг, 41,5% выход, HCl) в виде серого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,863 мин, масса расчит. для C₁₉H₁₄F₃NO₃ 361,09, m/z получено 361,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 4H), 7,70 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 1,44 (t, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 279: 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота (соединение 328)



Стадия 1: N-(2-бром-4,5-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид

[00887]

К раствору соединения **279-1** (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (21 мл) добавляли конц. HCl (0,16 мл), Na₂SO₄ (6,83 г, 48,1 ммоль, 10 экв.), хлоралгидрат (1,19 г, 7,21 ммоль, 1,5 экв.) и гидроксиламина гидрохлорид (1,2 г, 17,3 ммоль, 3,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь экстрагировали ЕА (50 мл× 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали

методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **279-2** (700 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 7,9, 12,4$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,9, 9,2$ Гц, 1H).

Стадия 2: 7-бром-4,5-дифториндолин-2,3-дион

[00888] Соединение **279-2** (700 мг, 2,51 ммоль, 1,0 экв.) порциями добавляли к 90% водной H_2SO_4 (7 мл) при 70°C . Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **279-3** (220 мг, 33% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,5, 10,6$ Гц, 1H).

Стадия 3: 2-амино-3-бром-5,6-дифторбензойная кислота

[00889] Раствор соединения **279-3** (220 мг, 0,840 ммоль, 1,0 экв.), NaCl (108 мг, 1,85 ммоль, 2,2 экв.) и NaOH (80 мг, 2,0 ммоль, 2,4 экв.) в H_2O (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Медленно добавляли H_2O_2 (0,5 мл, 5,20 ммоль, 30% раствор, 6,2 экв.), а затем водный раствор NaOH (80 мг NaOH в 10 мл H_2O). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Значение pH суспензии доводили при помощи HCl (1 M) до 3 и экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения **279-4** (130 мг, 57% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (dd, $J = 8,2, 9,9$ Гц, 1H).

Стадия 4: (2-амино-3-бром-5,6-дифторфенил)метанол

[00890] К раствору соединения **279-4** (100 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M, 0,40 мкл, 1,0 экв.) при 25°C . Реакционную смесь перемешивали 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , а затем добавляли MeOH (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **279-5** (50 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21 - 7,16 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H).

Стадия 5: 2-амино-3-бром-5,6-дифторбензальдегид

[00891] Смесь соединения **279-5** (50 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и MnO_2 (183 мг, 2,10 ммоль, 10,0 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением соединения **279-6** (35 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,19 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,3, 9,3$ Гц, 1H), 6,64 (br s, 2H)

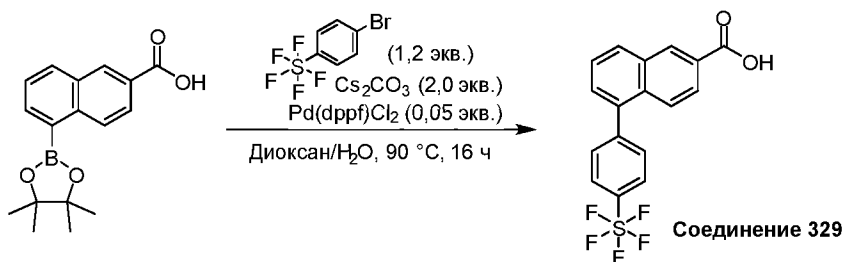
Стадия 6: метил-8-бром-5,6-дифторхинолин-3-карбоксилат

[00892] Смесь соединения **279-6** (35 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), соединения **279-6a** (15 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и L-пролина (8,5 мг, 74 мкмоль, 0,5 экв.) в EtOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем с получением соединения **279-7** (32 мг, 71% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 9,14 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J = 7,8, 9,8$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

Стадия 7: 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота

[00893] К раствору соединения **279-7** (30 мг, 99 мкмоль, 1,0 экв.), соединения **279-7a** (19 мг, 99 мкмоль, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (21 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,6 мг, 5,0 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали, что исходное вещество оставалось и один пик с требуемой MS был определен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили при помощи HCl (1 M) до pH = 6 и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (4,50 мг, 11% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,974 мин, масса рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_2$ 353,05, m/z получено 354,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,90 (br s, 1H), 9,33 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 9,02 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,5, 11,3$ Гц, 1H), 7,89 (s, 4H).

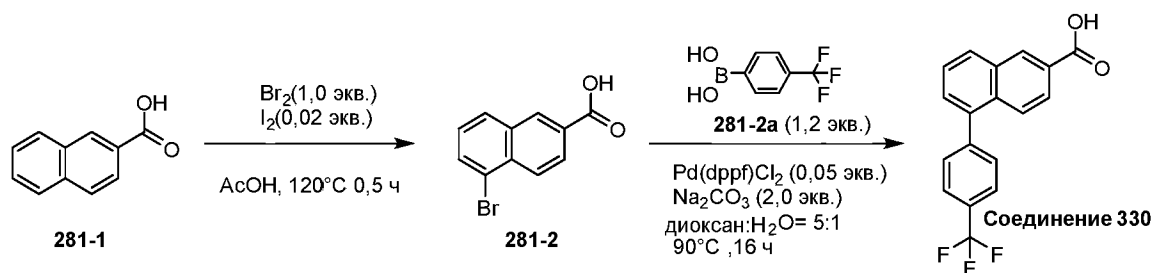
Пример 280: 5-[4-(пентафторсульфанил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота (соединение 329)



[00894] К смеси 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты (43,94 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и (4-бромфенил)-пентафторсульфана (50,06 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,39 мг, 7,3 мкмоль,

0,05 экв.), КОАс (43,40 мг, 0,44 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 ч при 100°C. При помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC. Соединение 5-[4-(пентафторсульфанил)фенил]нафталин-2-карбоновую кислоту (11,48 мг, 29,1 мкмоль, 19,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,882 мин, масс. расчит. для: C₁₇H₁₁F₅O₂S 374,33, m/z получено 318,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,67 - 12,55 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,00 (dd, J = 1,4, 8,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 4H).

Пример 281: 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота (соединение 330)



Стадия 1: 5-бромнафталин-2-карбоновая кислота

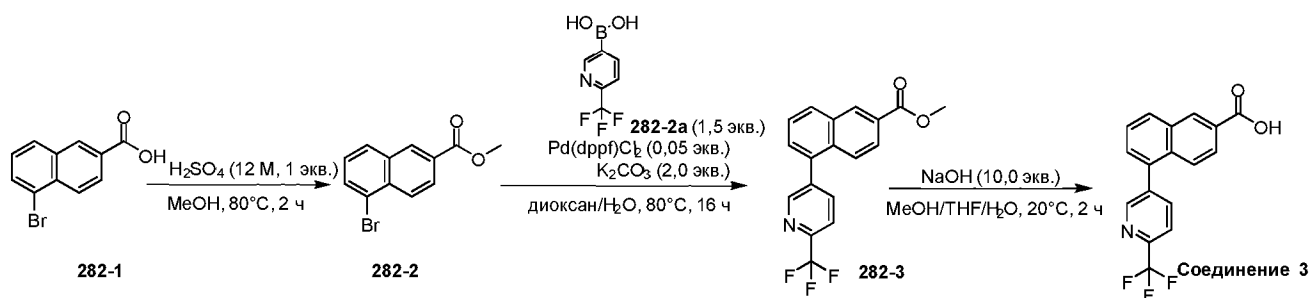
[00895] К раствору соединения **281-1** (2,0 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли Br₂ (1,9 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) и I₂ (59 мг, 0,23 ммоль, 0,02 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением белого твердого вещества. Смесь выделяли фильтрацией, промывали уксусной кислотой (40 мл×3), а затем H₂O (30 мл×3) с получением соединения **281-2** (2,5 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 1,25 Гц, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 8,78, 1,76 Гц, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

Стадия 2: 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота

[00896] К раствору соединения **281-2** (200 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.) соединения **281-2a** (182 мг, 0,96 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (253 мг, 2,39 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 40 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и полученную смесь экстрагировали EA (40 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали

методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (11,08 мг, 4,4% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 8,28$ Гц, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 8,00 (dd, $J = 8,78, 1,51$ Гц, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,28$ Гц, 2 H), 7,76 (m, 3 H), 7,67 (t, $J = 7,53$ Гц, 1 H), 7,58 (d, $J = 6,78$ Гц, 1 H).

Пример 282: 5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-нафтойная кислота (соединение 331)



Стадия 1: метил-5-бром-2-нафтоат

[00897] К раствору соединения **282-1** (1,8 г, 7,17 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли H_2SO_4 (12 М, 0,3 мл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. При помощи TLC ($\text{PE}/\text{EA} = 5/1$) наблюдали, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали EA (30 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **282-2** (1,8 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: метил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-нафтоат

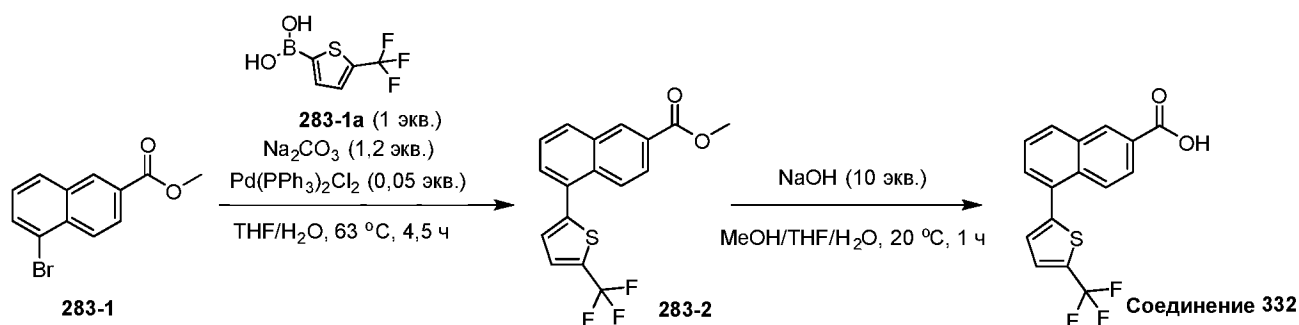
[00898] К раствору соединения **282-2** (300,0 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.), соединения **282-2a** (324,1 мг, 1,70 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (312,8 мг, 2,26 ммоль, 2 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (41,4 мг, 56,6 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . При помощи TLC ($\text{PE}/\text{EA} = 10/1$) наблюдали новую образованную зону. Смесь разбавляли H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали EA (20 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения **282-3** (290,0 мг, 0,86 ммоль, 75,8% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-нафтойная кислота

[00899] К раствору соединения **282-3** (290,0 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) и THF (1,5 мл) добавляли NaOH (350,1 мг, 8,75 ммоль, 10 экв.) в H_2O (1,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали образованный

требуемый продукт. При помощи TLC (PE/EA = 10/1) определяли, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали. 1 н HCl добавляли к остатку до значения pH 6 - 7. Смесь экстрагировали EA (15 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения (250,0 мг, 0,79 ммоль, 90,0% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,814 мин, масс. расчет. для C₁₇H₁₀F₃NO₂ 317,07, m/z получено 317,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H).

Пример 283: 5-[5-(трифторметил)-2-тиенил]нафталин-2-карбоновая кислота (соединение 332)



Стадия 1: метил-5-[5-(трифторметил)-2-тиенил]нафталин-2-карбоксилат

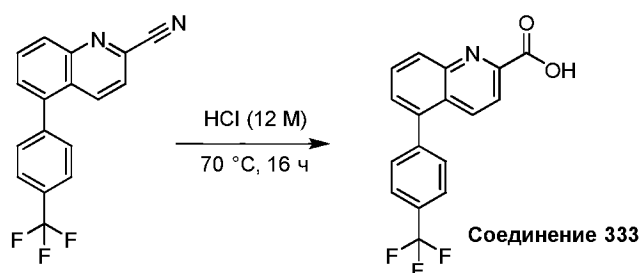
[00900] К раствору соединения **283-1** (100,0 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) и соединения **283-1a** (73,9 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Na₂CO₃ (48,0 мг, 0,45 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13,2 мг, 18,9 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали в вакууме и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 63°C в течение 4,5 ч. При помощи LCMS не определяли требуемое соединение. При помощи TLC (PE/EA = 10/1, UV) наблюдали новые образованные зоны. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения **283-2** (100,0 мг, 0,28 ммоль, 74,9% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5-[5-(трифторметил)-2-тиенил]нафталин-2-карбоновая кислота

[00901] К смеси соединения **283-2** (100,0 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл), THF (0,7 мл) и H₂O (0,7 мл) добавляли NaOH (118,9 мг, 2,97 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. При помощи TLC (PE/EA = 5/1, UV) наблюдали полное израсходование исходного вещества. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и значение pH доводили до 6 - 7 при помощи 1 н HCl. Смесь экстрагировали EA (20 мл× 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл),

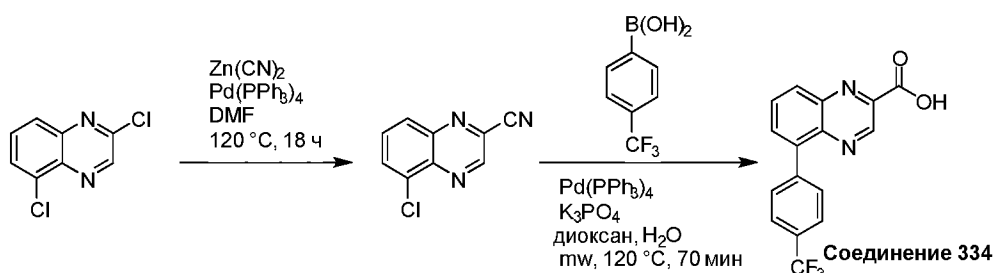
сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (90 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 2,788 - 2,921 мин, масс. расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ 322,03, m/z получено 321,02 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,1, 7,2$ Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H).

Пример 284: 5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоновая кислота (соединение 333)



[00902] Смесь соединения 5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбонитрила (30,0 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (1 мл, 12 M) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. При помощи LC-MS наблюдали полное израсходование исходного вещества и был определен один главный пик с требуемой MS. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, а затем суспензию фильтровали с получением остатка в виде белого твердого вещества. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением указанного соединения (11,43 мг, 31,8% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT = 0,887 мин, масса расчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ 417,26, m/z получено 418,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,85 - 7,72 (m, 3H).

Пример 285: 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновая кислота (соединение 334)



Стадия 1: 5-хлорхиноксалин-2-карбонитрил

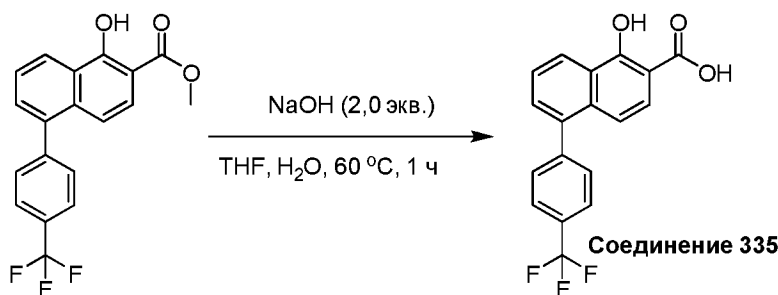
[00903] 2,5-Дихлорхиноксалин (1 г, 5 ммоль, 1 эквив.), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (294 мг, 2,5

ммоль, 0,5 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (578 мг, 0,5 ммоль, 0,1 эквив.) и DMF (10 мл, 0,5 М) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч до полного израсходования исходного вещества, что наблюдали при помощи LCMS. Смесь осторожно добавляли к 60 мл быстро перемешиваемой воде и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-хлорхиноксалин-2-карбонитрила (850 мг, 90% выход) в виде бесцветного твердого вещества. LCMS расчит.: 190 ([M+H]⁺), m/z получено: 190.

Стадия 2: 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновая кислота

[00904] 5-Хлорхиноксалин-2-карбонитрил (100 мг, 0,53 ммоль, 1 эквив.), (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (120 мг, 0,63 ммоль, 1,2 эквив.), K₃PO₄ (281 мг, 1,33 ммоль, 2,5 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквив.) и 4:1 диоксан/H₂O (2 мл:0,5 мл, 0,2 М) тщательно продували N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь закупоривали в сосуде под микроволновым облучением и облучали при 120°C в течение 70 мин. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc, осторожно нейтрализовали 1 н HCl (водн.) и отделяли. Органический слой промывали H₂O, солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом FCC, градиент 0 - 10% MeOH в DCM, с получением 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,08 ммоль, 15% выход). LCMS расчит.: 319 ([M+H]⁺), m/z получено: 319.

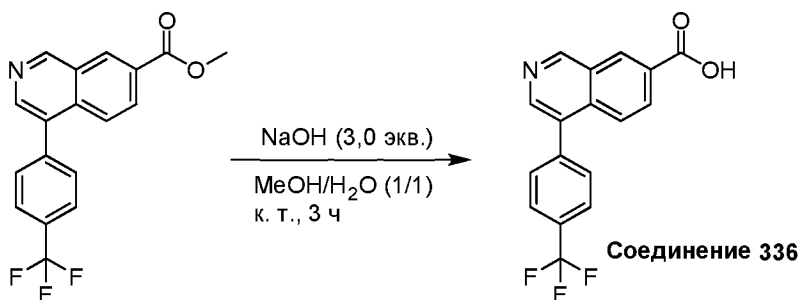
Пример 286: 1-гидрокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота (соединение 335)



[00905] К раствору метил-1-гидрокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксилата (30 мг, 86,6 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли NaOH (6,9 мг, 0,17 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. При помощи LCMS наблюдали, что исходное вещество было израсходовано. При помощи TLC (PE:EA = 5:1) наблюдали израсходование исходного вещества и была обнаружена одна новая зона. HCl (1 М, 3 мл) добавляли в раствор до значения pH 5. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

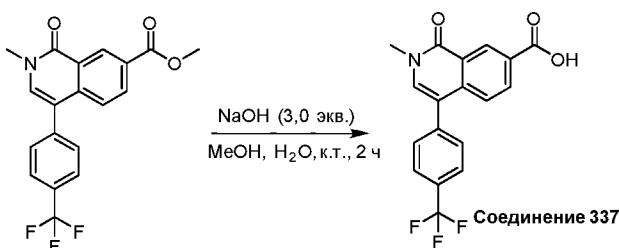
методом преп.-HPLC. Соединение 1-гидрокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновую кислоту (14,1 мг, 42,2 мкмоль, 48,8% выход) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,33 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 8,4, 15,7 Гц, 3H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H).

Пример 287: 4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоновая кислота (соединение 336)



[00906] К раствору метил-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-7-карбоксилата (80 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл), THF (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaOH (28,9 мг, 0,72 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. MeOH и THF удаляли. Значение pH водного слоя доводили до 5-6 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали EA (2×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растирали в порошок с MeOH (15 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения LCMS (ESI): RT = 0,710 мин, масса рассчит. для C₁₇H₁₀F₃NO₂ 317,07, m/z получено 317,9 [M+H]⁺, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,82, 1,56 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,13 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,76 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,00 Гц, 2H).

Пример 288: 2-метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоновая кислота (соединение 337)



[00907] К раствору метил-2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоксилата (20 мг, 55,3 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1,5 мл), THF (1,5 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaOH (6,6 мг, 0,16 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. При помощи LCMS наблюдали, что обнаружено

88% требуемого продукта. Из реакционной смеси удаляли MeOH и THF. Значение pH остатка доводили до 5 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали EA (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Указанное соединение получали. LCMS (ESI): RT = 0,908 мин, масс. расчит. для C₁₈H₁₂F₃NO₃ 347,08, m/z получено 348,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ9,12 - 9,28 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,38 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,13 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,00 Гц, 3H), 7,12 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).

II. Биологическая оценка

Пример A1: Анализ репортера YAP

[00908] Клетки HEK293T, стабильно трансфицированные репортером люциферазы 8XTBD и pRLTK в 384-луночных планшетах, обрабатывали исследуемыми соединениями, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведение 1:3 и 10 точек в четырех повторениях. После 24-часовой инкубации с соединениями при температуре 37°C и 5% CO₂ клетки лизировали и измеряли активность люциферазы светлячка, управляемой 8XTBD, и контрольную активность люциферазы Renilla, управляемой TK, с использованием системы анализа люциферазного репортера Promega Dual.

[00909] Реагенты: Реагенты, используемые для этого исследования: DMEM: Invitrogen # 11960077, система анализа люциферазы Dual-Glo: Promega-E2980, дигидрохлорид пурамицина: Invitrogen-A1113803, 384-луночный планшет: PerkinElmer-6007480, L-глутамин: Invitrogen-25030164, гигромицин В: Invitrogen-10687010 и пенициллин-стрептомицин: Merk-TMS-AB2-C

[00910] Среды: Среды, используемые для этого анализа, представляли собой следующие: культуральная среда: DMEM + 1 мкг/мл пурамицина + 200 мкг/мл гигромицина (с 10% FBS + 1 mM L-глутамин) и среда для анализа: DMEM (с 10% FBS + 1 mM L-глутамин + 1-кратный P/S).

[00911] Посев клеток: подходящую среду нагревали до температуры 37°C на водяной бане: культуральная среда, аналитическая среда, 1-кратный D-PBS, 0,05% трипсин-EDTA. После удаления всей среды клетки трипсинизировали, затем промывали 1-кратным стерильным D-PBS, а затем 2 мл 0,05% трипсин-EDTA. Затем клетки инкубировали при комнатной температуре в течение одной минуты. Затем в каждую колбу добавляли среду для анализа 10 мл/75 см². Затем с помощью пипетки на 10 мл клетки осторожно ресуспендировали в среде до полного исчезновения комков. Затем клетки переносили в центрифужные пробирки на 50 мл и центрифугировали при 800 об/мин в течение 5 минут. Среду удаляли, и клетки ресуспендировали в аналитической среде. Аликвоту клеток

использовали для подсчета плотности клеток (клетки/мл). Затем клеточную суспензию разбавляли аналитической средой до концентрации 6×10^4 клеток/мл. Затем 50 мкл суспензии клеток помещали на 384-луночный планшет (PerkinElmer-6007480), 3×10^3 клеток/луночку, и клетки инкубировали в инкубаторе при температуре 37°C , 5% CO_2 .

[00912] Обработка соединением: Днем (инкубация планшета в течение 3-4 часов) исследуемые соединения добавляли с помощью Echo, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведение 1:3, 10 точек, в четырех повторях. Планшет помещали в инкубатор с 5% CO_2 при температуре 37°C на 24 часа.

[00913] Обнаружение: Люциферазный реагент Dual-Glo получали путем переноса содержимого одного флакона люциферазного буфера Dual-Glo в один флакон люциферазного субстрата Dual-Glo для создания люциферазного реагента Dual-Glo. Перемешивание осуществляли переворачиванием до полного растворения субстрата. После перемешивания реагент разливали в пробирки на 15 мл. Во второй половине дня (через 24 часа после обработки соединением) среду DMEM+ в 384-луночных планшетах аспирировали с помощью устройства для промывки микропланшетов.

[00914] Измерение активности люциферазы светлячков: 20 мкл люциферазного реагента Dual-Glo добавляли в 384-луночные планшеты. Планшеты защищали от света, чтобы не мешать анализу. Планшеты встряхивали в течение 1 минуты, а затем центрифугировали планшеты при 1000 об/мин в течение 30 секунд. После ожидания не менее 10 минут люминесценцию светлячков измеряли с помощью Envision.

[00915] Измерение активности люциферазы *renilla*: 20 мкл реагента Stop-Glo добавляли в 384-луночные планшеты. Планшеты встряхивали в течение 1 минуты, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 секунд. После ожидания не менее чем 10 минут люминесценцию *renilla* измеряли с помощью Envision.

[00916] IC_{50} соединения и максимальное ингибирование активности люциферазы светлячка и люциферазы *renilla* сообщались отдельно. IC_{50} активности люциферазы светлячков показаны в таблице 4 ниже.

Таблица 4

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC_{50} (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 1 | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 2 | N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 3 | N-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 4 | N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 5 | N-этил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид | А |
| 6 | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-2-сульфонамид | В |
| 7 | N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-7-карбоксамид | В |
| 8 | 8-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 9 | метил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксилат | В |
| 10 | метил-1-хлор-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат | С |
| 11 | N-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-6-карбоксамид | А |
| 12 | трет-бутил(7-(изопропилкарбамоил)-4-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)карбамат | В |
| 13 | 8-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 14 | метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]-2Н-изохинолин-7-карбоксилат | А |
| 15 | метил-2-метил-1-оксо-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат | В |
| 16 | 8-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 17 | 8-ацетамино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 18 | N-изопропил-8-метилсульфанил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 19 | N-изопропил-8-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 20 | 8-этинил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 21 | 8-этил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| 22 | 8-циклопропил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 23 | N-изопропил-8-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 24 | метил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксилат | А |
| 25 | N-изопропил-4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоксамид | В |
| 26 | N-изопропил-2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоксамид | А |
| 27 | N-изопропил-8-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |
| 28 | N-изопропил-8-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | С |
| 29 | N-сульфамойл-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 30 | N-изопропил-8-(N-метилацетамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 31 | 8-амино-7-бром-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 32 | 7-бром-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 33 | 8-амино-7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 34 | N-изопропил-8-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | С |
| 35 | N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]бензо[e][1.2.3]бензоксадиазол-8-карбоксамид | В |
| 36 | 7-хлор-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 37 | N-изопропил-8-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 38 | 7-этинил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 39 | N-изопропил-7-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин- | А |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| | 2-карбоксамид | |
| 40 | N-(2-(2-(2-ацетамидоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 41 | N-изопропил-7-метил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 42 | N-изопропил-7-(метилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 43 | 7-циклопропил-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 44 | 7-амино-N-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 45 | N-изопропил-7-метилсульфинил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 46 | N-изопропил-7-метилсульфонил-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 47 | 7-этил-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 48 | 7-ацетамидо-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 49 | трет-бутил(2-(2-(2-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этокси)этокси)этил)карбамат | B |
| 50 | N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 51 | N-изопропил-7-(N-метилацетамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 52 | N-изопропил-7-(метилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 53 | N-изопропил-7-(N-метилметилсульфонамидо)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 54 | N-(2,2,2-трифторэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 55 | N-циклопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 56 | N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| 57 | N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 58 | N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 59 | (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 60 | (R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 62 | N-(1,3-дифторпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 63 | 2-амино-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид | А |
| 64 | (S)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | С |
| 65 | (R)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | С |
| 66 | (S)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 67 | (R)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 68 | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]тиазол-8-карбоксамид | А |
| 70 | (R)-N-(1-морфолинопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | С |
| 71 | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)нафто[1,2-d]оксазол-8-карбоксамид | А |
| 72 | 5,6-дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 73 | 5,6-дифтор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | В |
| 76 | N-(4-оксо-2,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| 77 | N-(5-оксо-2,9,12-триокса-6-азатетрадекан-14-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 78 | N-(этилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 80 | 6-этокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | A |
| 81 | 6-этокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | B |
| 84 | (S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 85 | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 86 | N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 87 | N-изопропил-8-(трифторметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 88 | 8-йод-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 89 | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 90 | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 91 | (R)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 92 | N-(1-(метиламино)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 93 | (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 94 | 5,6-дихлор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | A |
| 95 | 7-амино-8-гидрокси-N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 96 | 5,6-дихлор-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | B |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 97 | <i>N</i> -изопропил-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 98 | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2-гидрокси-1-метилэтил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 99 | (R)- <i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 100 | (R)- <i>N</i> -(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | В |
| 101 | (R)- <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | В |
| 102 | (S)- <i>N</i> -(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 103 | (S)- <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 104 | <i>N</i> -изопропил-6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 105 | <i>N</i> -[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 106 | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | В |
| 107 | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 108 | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 109 | 6-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 110 | <i>N</i> -(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 111 | <i>N</i> -(проп-2-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 112 | <i>N</i> -(бут-3-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 113 | <i>N</i> -(цианометил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| 114 | N-(2-цианозтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 115 | N,N'-(дисульфандиилбис(этан-2,1-диил))бис(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид) | С |
| 116 | 6-циклопропокси-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | А |
| 121 | N-(1-фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 122 | 6-циклопропокси-N-(метилсульфонил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | В |
| 123 | N-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | С |
| 124 | N-(2-(метиламино)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 125 | N-(2-(N-метилцианамидо)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 126 | N-(3-(метиламино)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 127 | N-(3-(N-метилцианамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 128 | (S)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 129 | (R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 130 | N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)-2-гидрокси-этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | С |
| 133 | (R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 137 | (R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 140 | N-[(1S)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 141 | (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | С |
| 143 | N-[(1S)-1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | С |
| 144 | (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 148 | N-[(1R)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |
| 149 | N-[(1S)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |
| 150 | N-[(1R)-1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | С |
| 153 | N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |
| 155 | (S)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 156 | N-[(1R)-1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | В |
| 158 | N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | В |
| 160 | N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | С |
| 161 | N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 162 | N-[(1S)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | С |
| 163 | N-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 164 | (S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 165 | (R)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4- | С |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| | (трифторметил)фенил)-2-нафтамид | |
| 166 | N-[(1S)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 167 | N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 168 | (S)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 169 | (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 170 | N-((2-(фторметил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 171 | N-((2-((изоксазол-3-илокси)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 172 | N-((2-((2,6-дифторфеноксид)метил)пиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | C |
| 173 | N-[(1R)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 174 | N-[(1S)-1-(3H-бензимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 176 | N-[(1R)-1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 177 | N-[(1R)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 178 | N-[(1S)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | C |
| 179 | N-((2-цианопиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 180 | N-((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 181 | N-((2-хлорпиримидин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 182 | N-[(1R)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 183 | N-[(1S)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | С |
| 184 | 3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид | А |
| 185 | N-(пиримидин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 186 | N-((2-цианопиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 187 | N-((6-((2,6-дифторфеноксид)метил)пиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 188 | N-[3-гидрокси-1-(2-пиридил)пропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 190 | N-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 191 | N-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 192 | N-(3-((изоксазол-3-илокси)метил)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 193 | N-((1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 195 | (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 196 | (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 197 | N-(1-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 198 | N-[(E)-6-изоксазол-3-илоксигекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | А |
| 199 | (R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4- | В |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| | (трифторметил)фенил)-2-нафтамид | |
| 200 | (S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 201 | 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)этил)-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид | A |
| 202 | <i>N</i> -[(<i>E</i>)-6-амино-6-оксогекс-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 203 | (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 204 | (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 206 | (R)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 208 | N-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 209 | (<i>E</i>)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еновая кислота | C |
| 210 | N-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 211 | N-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 212 | <i>N</i> -(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 213 | (R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 214 | (S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | C |
| 215 | N-(3-цианобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 216 | <i>N</i> -[(<i>Z</i>)-4-цианобут-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 217 | <i>N</i> -[(<i>E</i>)-4-цианобут-3-енил]-5-[4- | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| | (трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | |
| 218 | (R)-N-[1-(2-амино-3-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 220 | N-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 221 | N-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 222 | N-[(E)-5-амино-5-оксопент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 223 | (R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 224 | (S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | C |
| 225 | N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 227 | N-[(E)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 228 | N-[(Z)-5-цианопент-4-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | A |
| 229 | N-(пиридин-4-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 230 | метил(E)-5-[[5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбонил]амино]пент-2-еноат | B |
| 231 | N-(5-циано-5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 232 | (S)-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)хинолин-3-карбоксамид | A |
| 233 | (R)-8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксихинолин-3-карбоксамид | A |
| 234 | N-(3-(3-метоксипропанамидо)бензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 235 | N-(3-аминобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 236 | трет-бутил(3-((5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамидо)метил)фенил)карбамат | B |
| 237 | N-(3-ацетамидобензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 238 | N-(5-гидроксипентил)-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 239 | N-(пиридин-2-илметил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 240 | N-(3-метоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 241 | N-бензил-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 242 | (R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 243 | (S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 244 | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид | A |
| 245 | N-[(E)-5-гидроксипент-3-енил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | B |
| 246 | (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид | B |
| 247 | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид | B |
| 248 | N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоксамид | B |
| 249 | N-(4-хлорбутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 250 | N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 251 | (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 252 | (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2- | B |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| | нафтамид | |
| 253 | (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | С |
| 254 | (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 255 | N-(4-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 256 | N-(3-азидопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 257 | N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 258 | (R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 259 | (S)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 260 | N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | А |
| 261 | N-(2-азидоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 262 | N-(2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 263 | N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 264 | N-(трет-бутил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 265 | N-(3-хлорпропил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | В |
| 266 | (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид | В |
| 267 | (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид | В |
| 268 | N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид | В |
| 269 | (S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 270 | (R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2- | В |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| | нафтамид | |
| 272 | (S)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 273 | (R)-N-(пент-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 274 | (S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 275 | (R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 276 | (S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 277 | (R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 278 | (S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 279 | (R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 280 | (S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | C |
| 281 | (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 282 | (S)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 283 | (R)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 286 | (R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 287 | (S)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 288 | N-(3-фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 289 | (S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |
| 290 | (R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | A |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| 291 | <i>N</i> -(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 292 | <i>(S)</i> -7-метокси- <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 293 | <i>(R)</i> -7-метокси- <i>N</i> -(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 294 | <i>(S)</i> -7-метокси- <i>N</i> -(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 295 | <i>(R)</i> -7-метокси- <i>N</i> -(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 296 | <i>(S)</i> - <i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 297 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)-7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 298 | <i>N</i> -изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[5,1-а]изохинолин-9-карбоксамид | В |
| 299 | <i>N</i> -изопропил-6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[2,1-а]изохинолин-9-карбоксамид | В |
| 300 | <i>N</i> -изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[1,5-а]хинолин-8-карбоксамид | В |
| 306 | <i>N</i> -изопропил-1-метил-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксамид | В |
| 307 | <i>N</i> -изопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-[1.2.4]триазоло[4,3-а]хинолин-8-карбоксамид | В |
| 311 | <i>(E)</i> - <i>N</i> -(4-(метилсульфонил)бут-3-ен-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | А |
| 313 | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоксамид | В |
| 316 | <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-3-(этиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | В |
| 317 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4- | В |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|--|---|
| | (трифторметил)фенилхинолин-3-карбоксамид | |
| 318 | (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамид | B |
| 319 | N-[(1R)-3-(диметиламино)-1-метилпропил]-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоксамид | B |
| 320 | (R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтамид | B |
| 321 | 8-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-метоксихинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 322 | 7-метокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота | A |
| 323 | 6-циклопропокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 324 | 6-(трифторметокси)-8-[4-(трифторметил)фенил]хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 325 | 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 326 | 5,6-дихлор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 327 | 6-этокси-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 328 | 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоновая кислота | A |
| 329 | 5-[4-(пентафторсульфанил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота | A |
| 330 | 5-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-2-карбоновая кислота | A |
| 331 | 5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-нафтойная кислота | B |
| 332 | 5-[5-(трифторметил)-2-тиенил]нафталин-2-карбоновая кислота | A |
| 333 | 5-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-карбоновая кислота | B |
| 334 | 5-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2-карбоновая кислота | B |
| 335 | 1-гидрокси-5-(4-(трифторметил)фенил)-2-нафтойная кислота | A |
| 336 | 4-[4-(трифторметил)фенил]изохинолин-7-карбоновая кислота | B |

| № соединения | Название | Люцифераза светлячка IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|---|---|
| 337 | 2-метил-1-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-7-карбоновая кислота | B |

Примечание: Данные биохимического анализа IC₅₀ обозначены в пределах следующих диапазонов:

A: ≤ 0,100 мкМ

B: > 0,100 мкМ до ≤ 1,000 мкМ

C: > 1,000 мкМ до ≤ 3,000 мкМ

D: > 3,000 мкМ

Пример A2: Анализ супрессии опухоли

[00917] Описанные в настоящем документе процедуры для анализа супрессии опухоли представляют собой такие, как описано в PCT/US2013/043752 (WO 2013/188138). Процедуры на мышах выполняют в соответствии с руководящими принципами утвержденного протокола на животных и на основе способов. После роста клеток до 90%> слияния эти клетки собирают трипсинизацией, промывают фосфатно-солевым буфером (PBS) и ресуспендируют в PBS с добавлением 50% матригеля (BD Biosciences). Для введения готовят соответствующее количество клеток, например 200 мкл на место инъекции. Мышам с ослабленным иммунитетом вводят подкожные инъекции в дорсолатеральные участки. Любое из описанных в настоящем документе соединений составляют соответствующим образом и затем вводят в подходящей дозе. Контрольные мыши получали только наполнитель. Регистрируют средний диаметр опухоли (измеряют две перпендикулярные оси опухоли). Данные выражены в объеме опухоли, оцениваемом как $([\text{ширина}]^2 \times \text{длина} / 2)$. Парный двусторонний t-критерий Стьюдента используют для определения статистической значимости.

Пример A3: Анализ пролиферации клеток

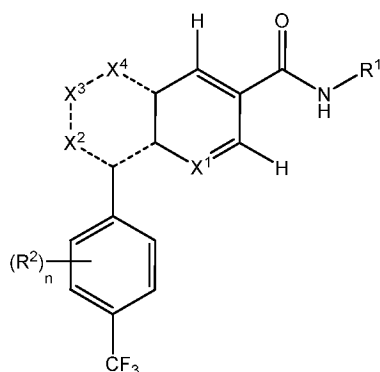
[00918] Линии раковых клеток высевают в 384-луночные планшеты за 24 часа до воздействия лекарственным средством. После инкубации в течение различных периодов времени с исследуемыми соединениями, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведение 1:3 и 10 точек в дубликатах, количество жизнеспособных клеток и пролиферативных клеток определяют с помощью набора для анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo® (Promega) и набора для анализа HCS Click-iT EdU (Invitrogen) в соответствии с протоколами производителей. Значения IC₅₀ и максимальный % ингибирования исследуемых соединений рассчитывают с

использованием кривых доза-ответ.

[00919] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в настоящей области техники, должны быть включены в сущность и область применения настоящей заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



Формула (I)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил или $-S(=O)_2R^4$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный

C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или $-NH_2$;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^1 и X^2 представляет собой CR^X .

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^X .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 представляет собой CR^X .

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой N и X^4 представляет собой CR^X .

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой CR^X и X^4 представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или

фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$.

10. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

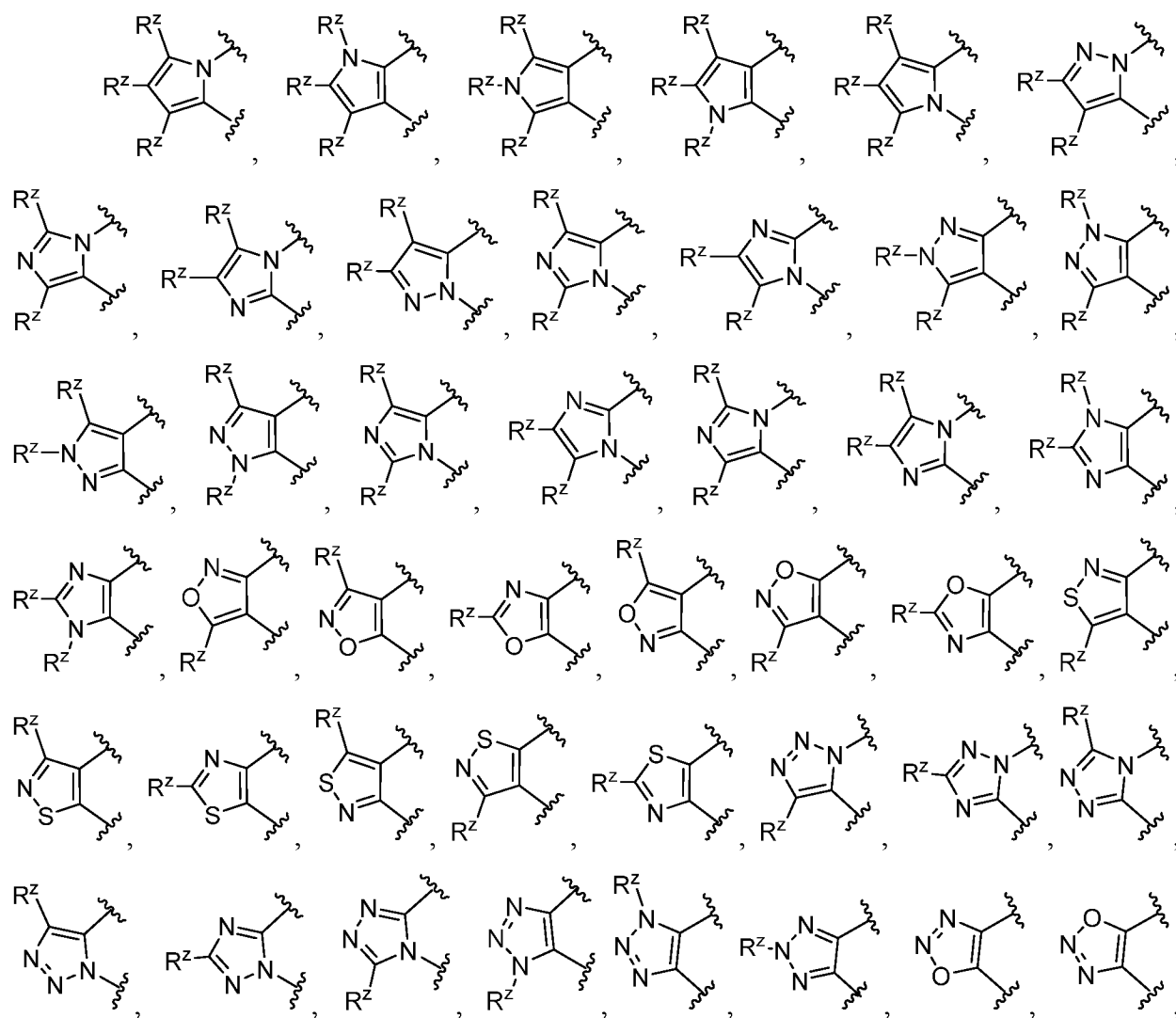
каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-C\equiv CH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

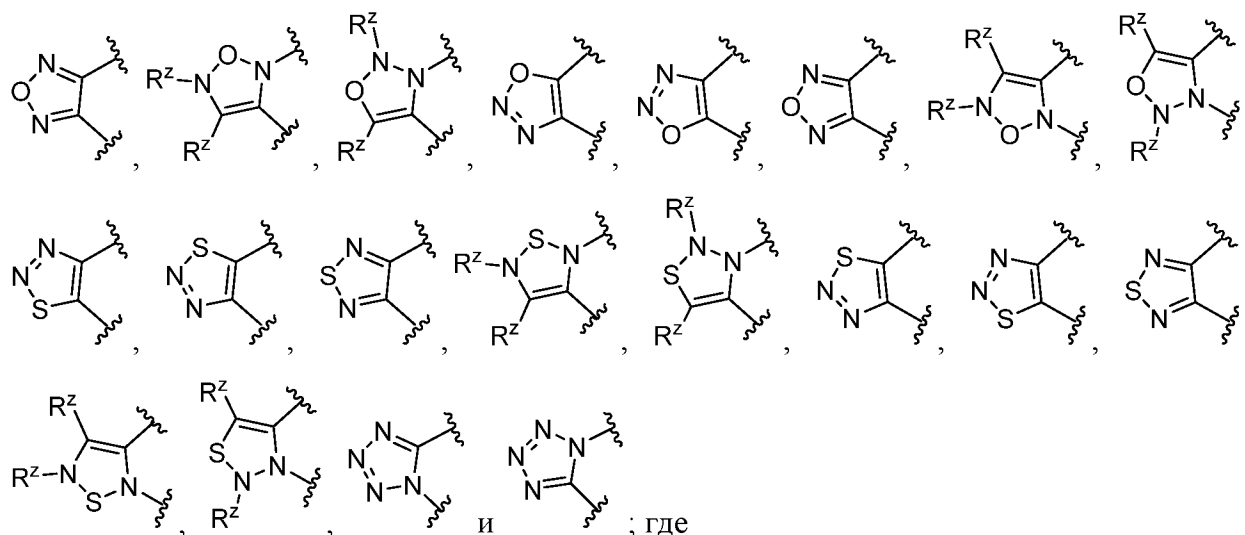
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой NR^X или CR^X , где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



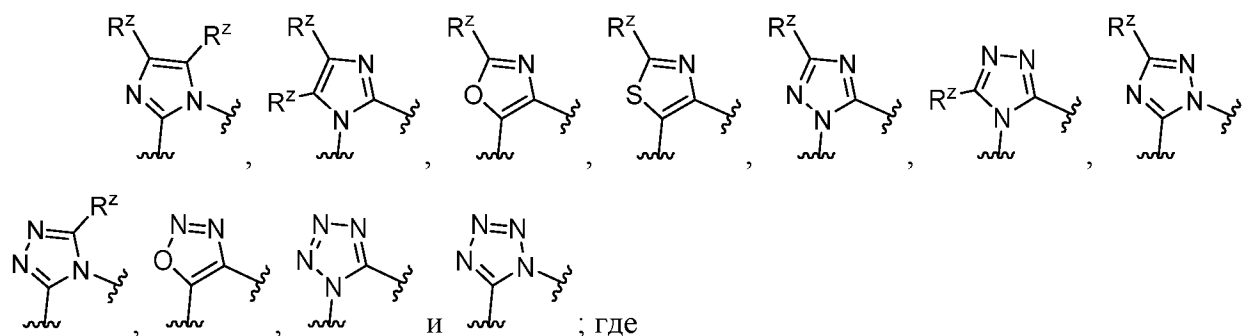


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

13. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



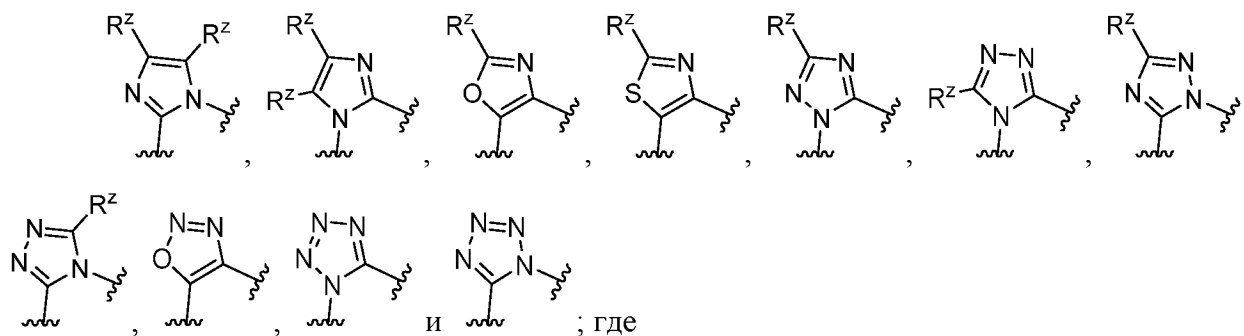
каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или

незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

14. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

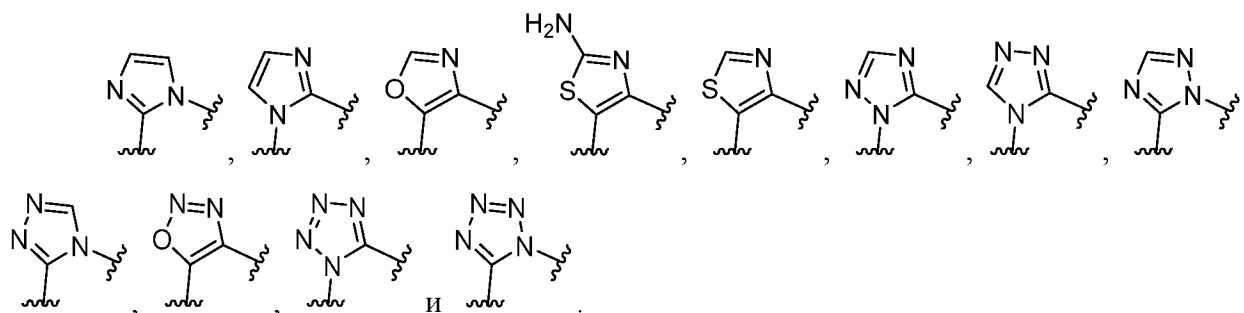
5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



каждый R^z независимо представляет собой водород, F, Cl, -CN или $-NH_2$.

15. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_3 - C_{10} циклоалкилом или замещенным или незамещенным C_2 - C_{10} гетероциклоалкилом.

18. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

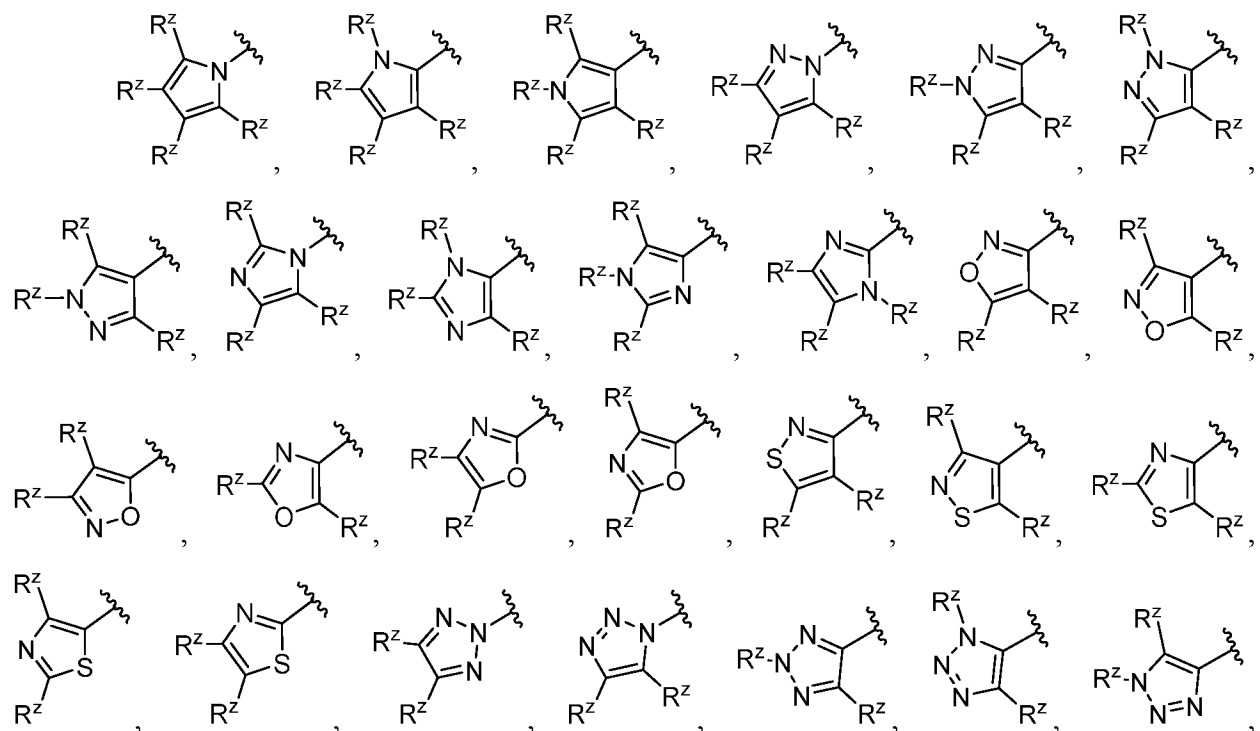
R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один атом N.

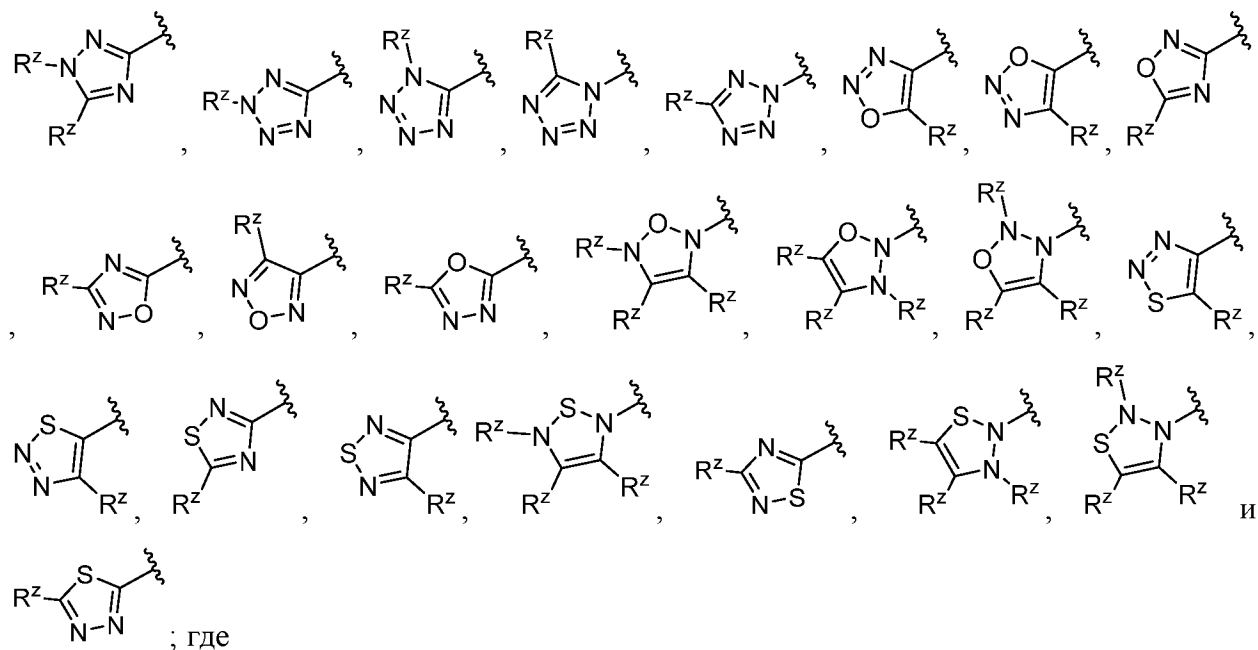
19. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероциклическим кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного имидазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного изотиазолила, замещенного или незамещенного триазолила, замещенного или незамещенного тетразолила, замещенного или незамещенного оксадиазолила, замещенного или незамещенного тиadiaзолила и замещенного или незамещенного дитиазолила.

20. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероциклическим кольцом, выбранным из





каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

21. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом N.

22. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 атома N.

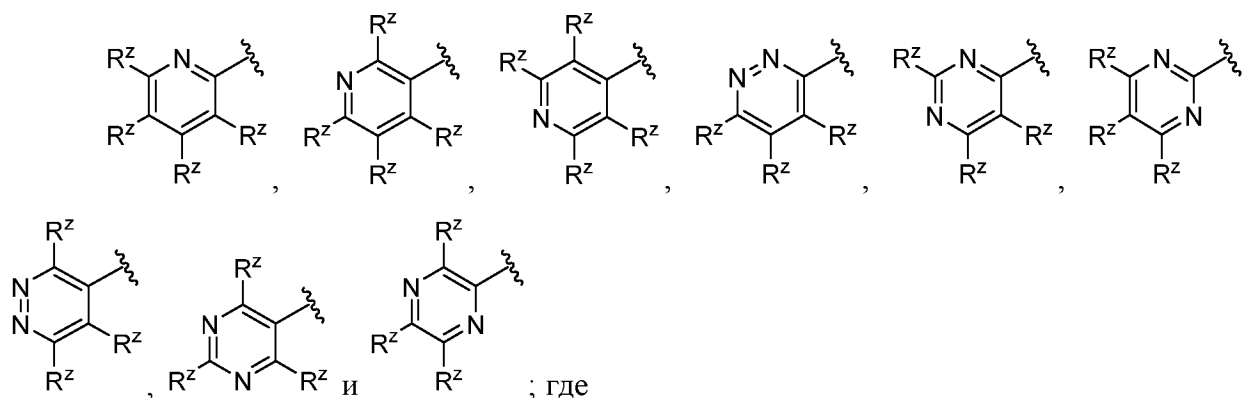
23. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль

или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пирозина, замещенного или незамещенного пиримидинила или замещенного или незамещенного пиридазинила.

24. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из



каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

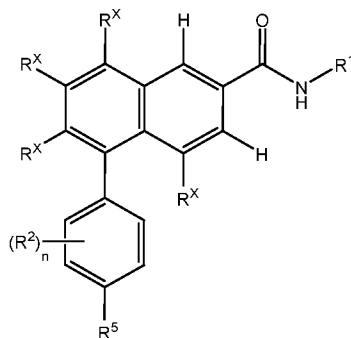
25. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный галогеном, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-CR^3=C(R^3)_2$, $-C\equiv CR^3$, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или

незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

26. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (Ia)

где

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OH, -NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропилокси или -OCF₃;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, причем, если C₁-C₆алкил является замещенным, тогда он замещен 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбран из -OH, -NH₂, азетидинила, пиридила и аминопиридила;

R² представляет собой F;

R⁵ представляет собой -CF₃; и

n представляет собой 0 или 1.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, -OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропилокси или -OCF₃.

28. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X представляет собой водород.

29. Соединение по любому из пп. 26-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-аминопиридин-2-илом или 2-аминопиридин-3-илом.

30. Соединение по любому из пп. 26-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный азетидинилом, -ОН или - NH_2 .

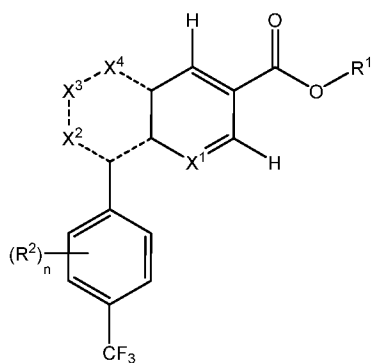
31. Соединение по любому из пп. 26-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридинилом и -ОН.

32. Соединение по любому из пп. 26-31 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

n представляет собой 0.

33. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (II)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двух X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил,

замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R² независимо представляет собой -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X¹ и X² представляет собой CR^X.

35. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X¹ представляет собой N и X² представляет собой CR^X.

36. Соединение по любому из пп. 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль

или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 представляет собой CR^X .

37. Соединение по любому из пп. 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой N и X^4 представляет собой CR^X .

38. Соединение по любому из пп. 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой CR^X и X^4 представляет собой N.

39. Соединение по любому из пп. 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой NR^X и X^4 представляет собой $C(=O)$.

40. Соединение по любому из пп. 33-39 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 33-39 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или

замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил.

42. Соединение по любому из пп. 33-39 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ или -N(CH₃)S(=O)₂CH₃.

43. Соединение по любому из пп. 33-39 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

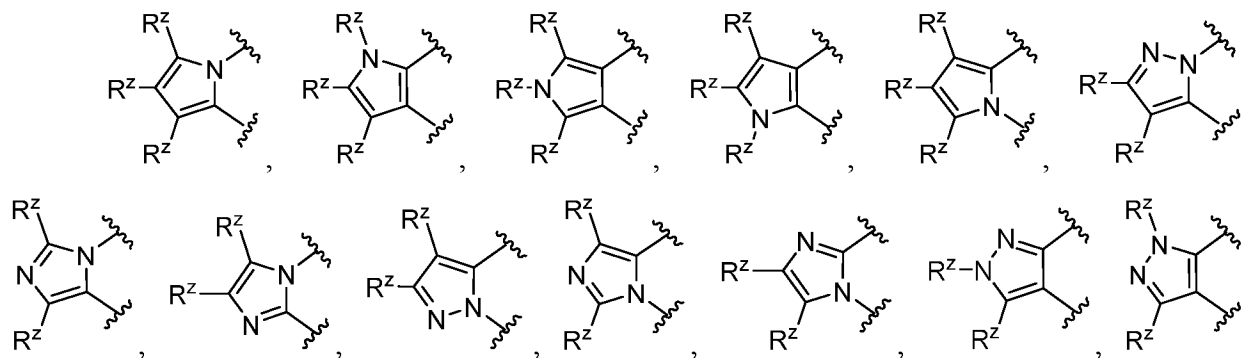
каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH или -OCH₃.

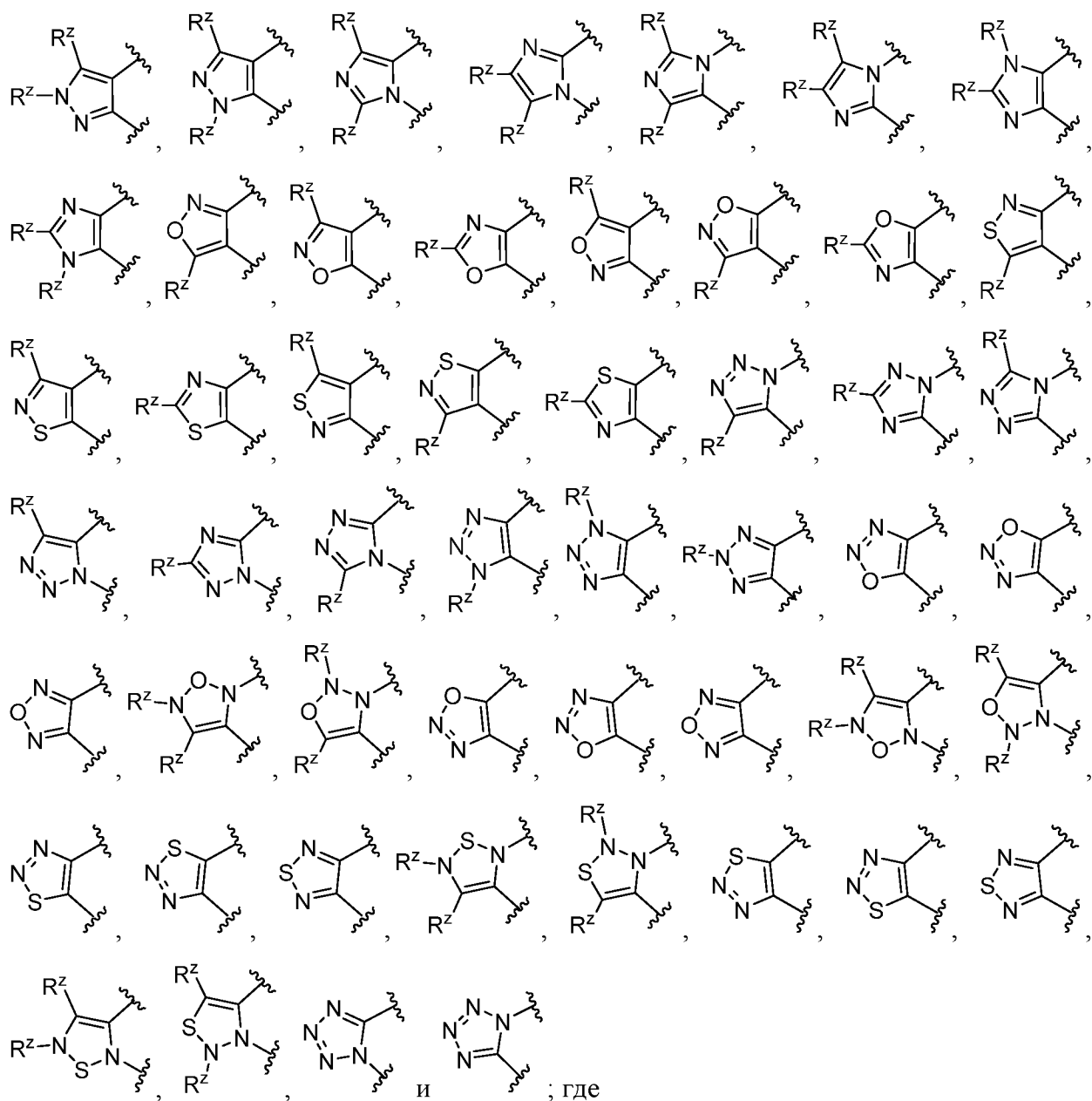
44. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой NR^X или CR^X, где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца.

45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из





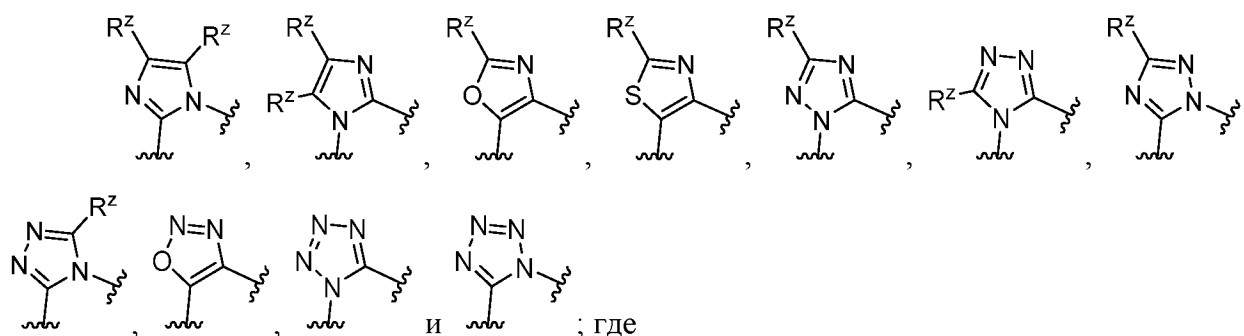
каждый R^z независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^3$, $-\text{N(R}^3)_2$, $-\text{C(=O)OR}^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

46. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль или

фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из

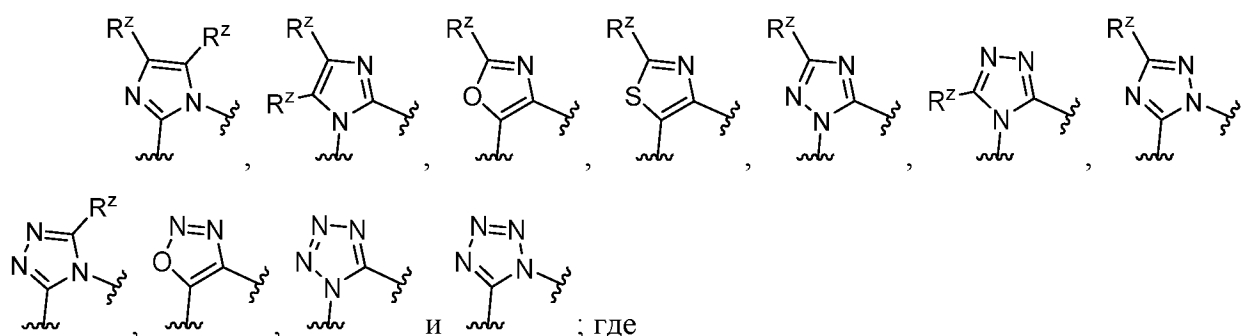


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

47. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

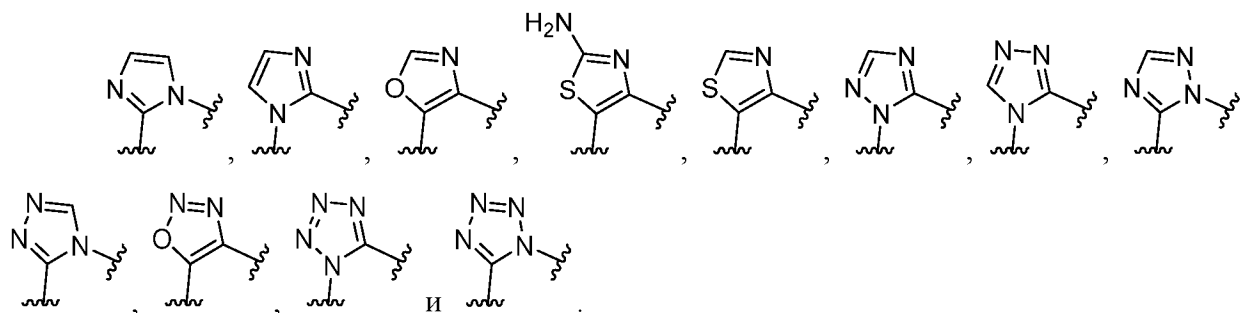
5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



каждый R^Z независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CN$ или $-NH_2$.

48. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



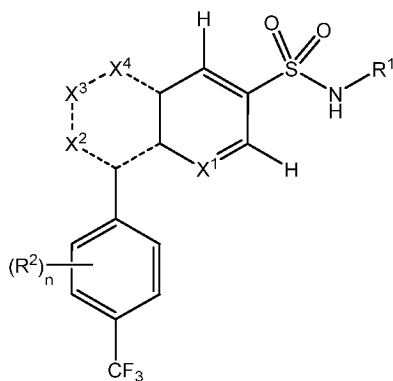
49. Соединение по любому из пп. 33-48 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

50. Соединение по любому из пп. 33-48 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CF_3$.

51. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (III)

где

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный

или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил;

каждый R² независимо представляет собой -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X¹ и X² представляет собой CR^X.

53. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X¹ представляет собой N и X² представляет собой CR^X.

54. Соединение по любому из пп. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль

или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 представляет собой CR^X .

55. Соединение по любому из пп. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой N и X^4 представляет собой CR^X .

56. Соединение по любому из пп. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой CR^X и X^4 представляет собой N.

57. Соединение по любому из пп. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой NR^X и X^4 представляет собой $C(=O)$.

58. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

59. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил или

замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил.

60. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ или -N(CH₃)S(=O)₂CH₃.

61. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

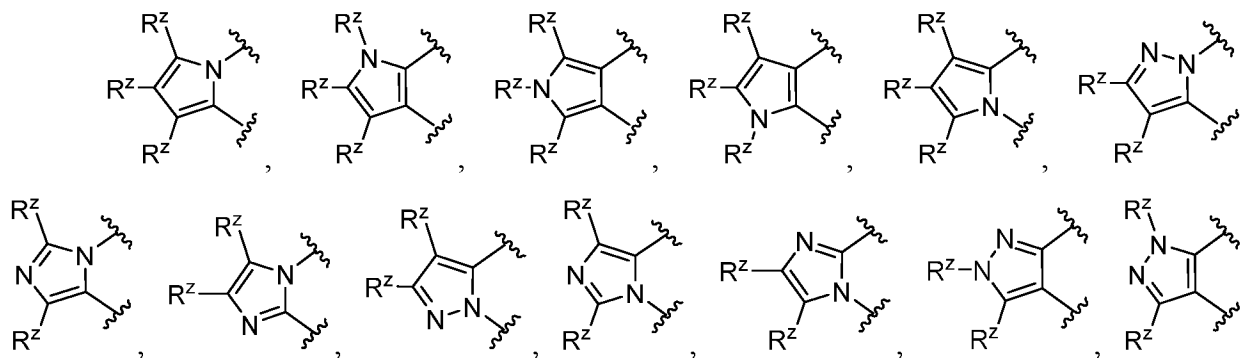
каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH или -OCH₃.

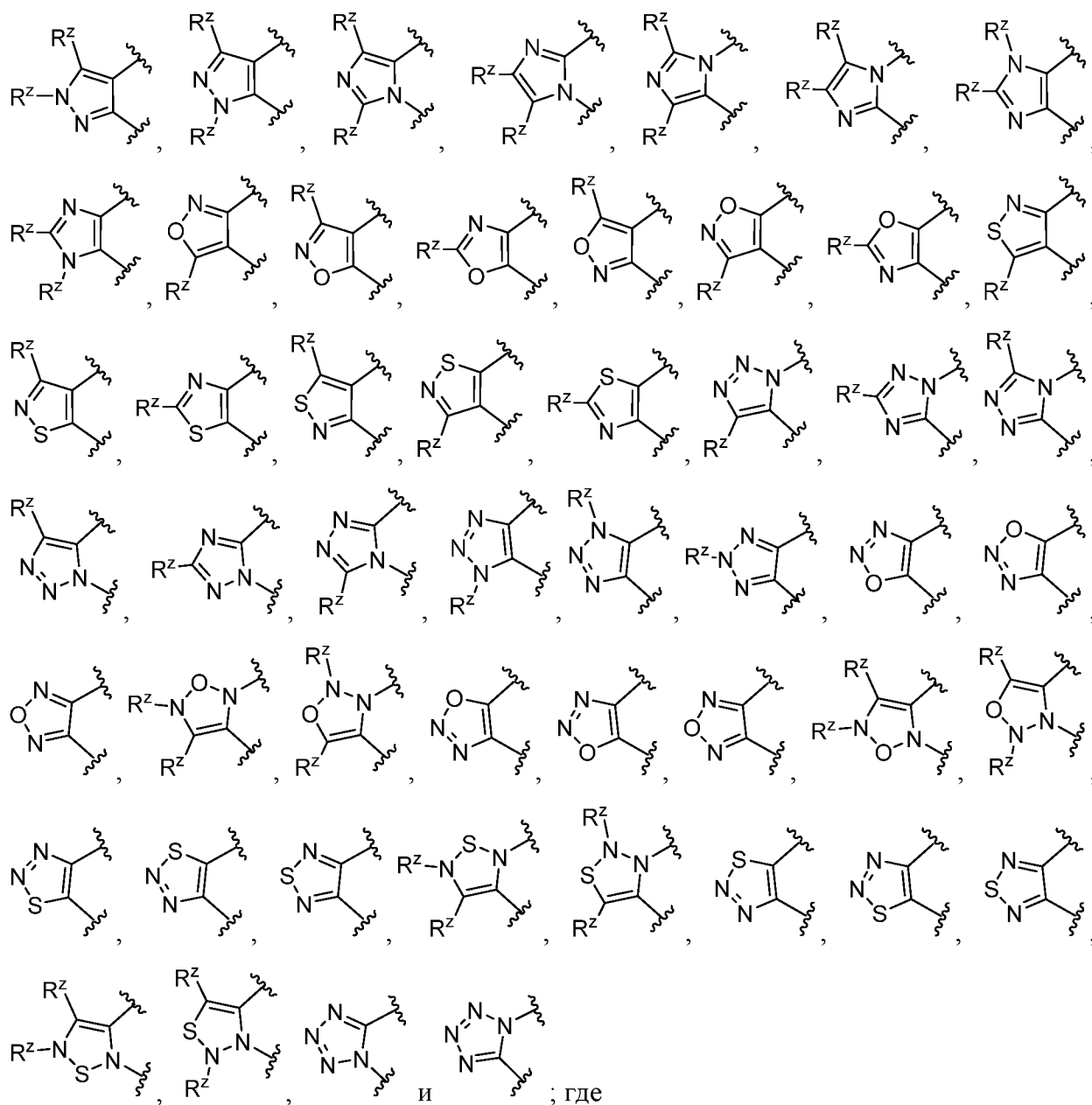
62. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой NR^X или CR^X, где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца.

63. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из





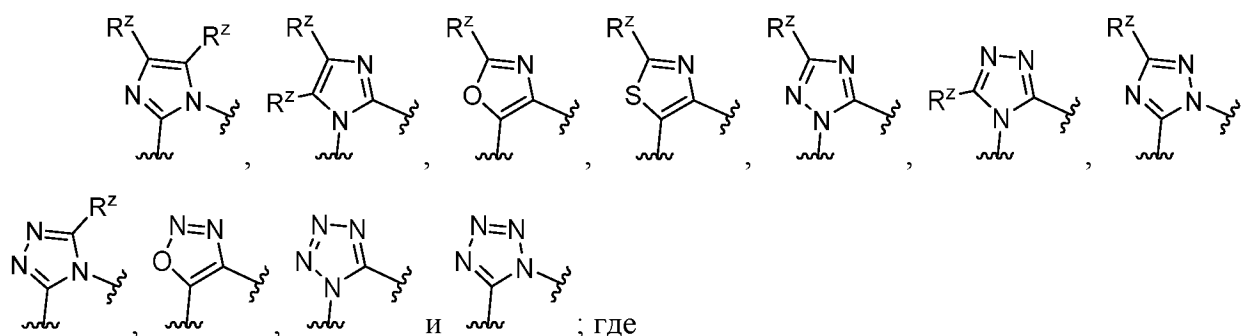
каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

64. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль или

фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из

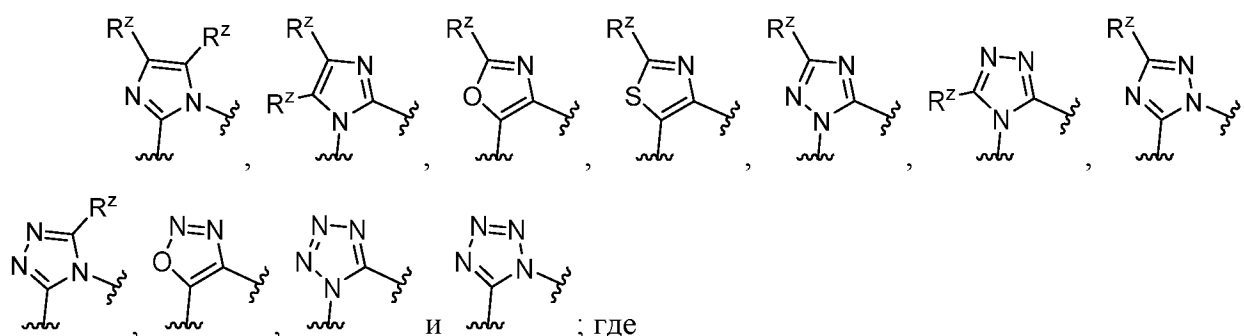


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

65. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

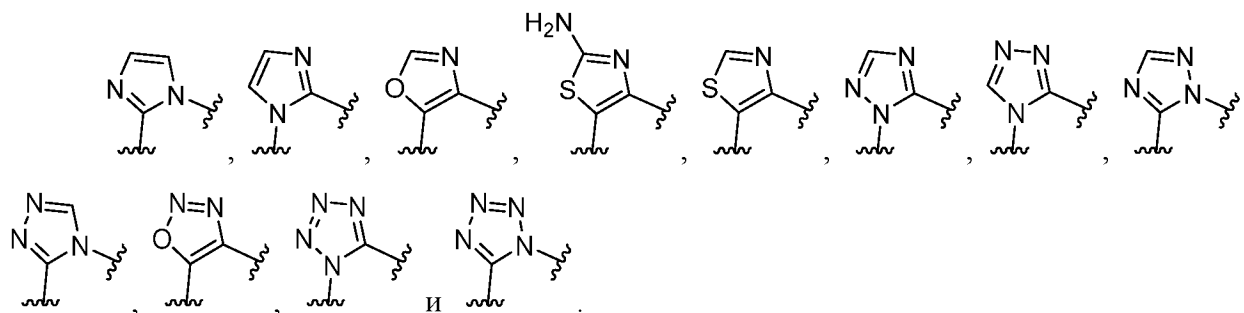
5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



каждый R^Z независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CN$ или $-NH_2$.

66. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



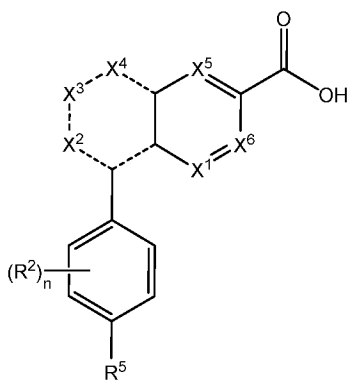
67. Соединение по любому из пп. 51-66 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

68. Соединение по любому из пп. 51-66 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CF_3$.

69. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (IV)

где

каждый X^1 , X^2 , X^5 и X^6 , независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный

или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

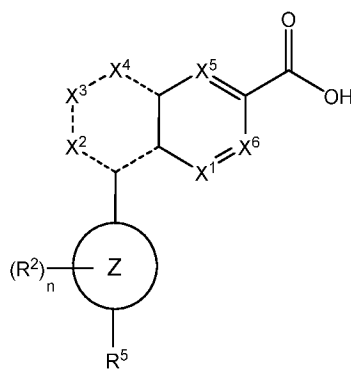
каждый R² независимо представляет собой -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, -N₃, F, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁵ представляет собой F, -SF₅, замещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный C₁-C₆алкилокси или замещенный C₁-C₆алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

70. Соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (V)

где

каждый X¹, X², X⁵ и X⁶, независимо представляет собой N, NR^X, C(=O) или CR^X;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой N, NR^X , $C(=O)$ или CR^X ; или если из двоих X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой NR^X или CR^X , тогда два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^2$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

кольцо Z представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N, O или S, или замещенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N;

каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

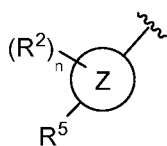
каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 представляет собой F, $-SF_5$, замещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный C_1 - C_6 алкилокси или замещенный C_1 - C_6 алкилтио;

каждый - - независимо представляет собой простую или двойную связь; и

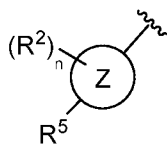
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

71. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 70, где:



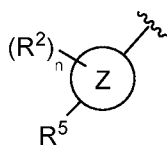
представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N, O или S.

72. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп. 70 или 71, где:



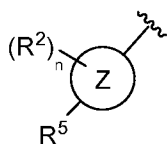
представляет собой замещенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N, 0-2 атома O и 0-2 атома S.

73. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 70-72, где:



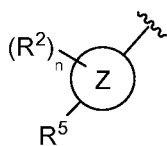
представляет собой замещенный пирролидинил, замещенный имидазолидинил, замещенный пиразолидинил, замещенный оксазолидинил, замещенный изоксазолидинил, замещенный тиазолидинил или замещенный изотиазолидинил.

74. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 70-72, где:



представляет собой замещенный фуранил, замещенный пирролил, замещенный тиофенил, замещенный имидазол, замещенный пиразол, замещенный оксазол, замещенный изоксазол, замещенный тиазол, замещенный изотиазол, замещенный триазол, замещенный тетразол, замещенный оксадиазол, замещенный тиадиазол или замещенный дитиазол.

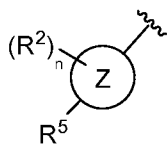
75. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 74, где:



представляет собой замещенный фуранил, замещенный тиофенил, замещенный имидазол, замещенный оксазол, замещенный изоксазол, замещенный тиазол, замещенный изотиазол, замещенный оксадиазол, замещенный тиадиазол

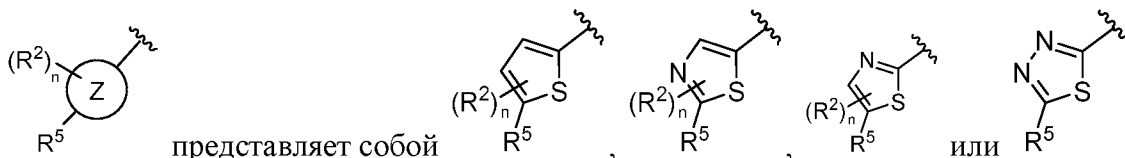
или замещенный дитиазолил.

76. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 75, где:



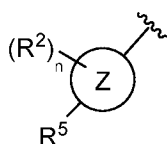
представляет собой замещенный тиофенил, замещенный тиазолил или замещенный тиадиазолил.

77. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 76, где:



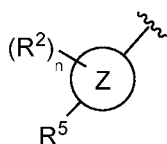
представляет собой

78. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 70, где:



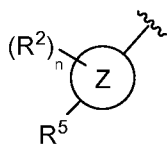
представляет собой замещенное моноциклическое 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N.

79. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп. 70 или 78, где:



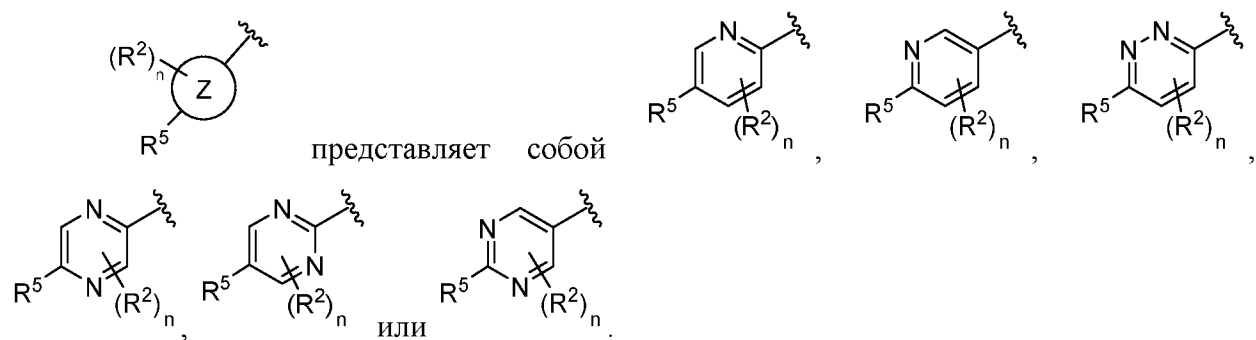
представляет собой замещенное моноциклическое 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома N.

80. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 70, 78 или 79, где:

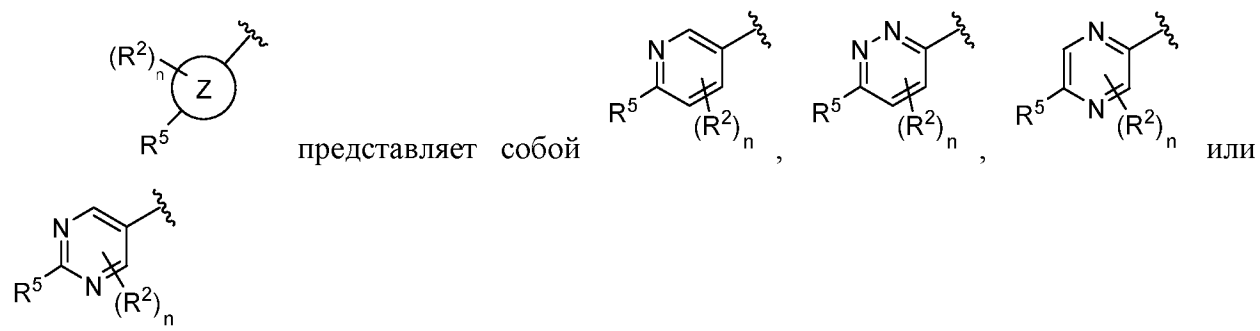


представляет собой замещенный пиридинил, замещенный пиазинил, замещенный пиримидинил, замещенный пиридазинил или замещенный триазинил.

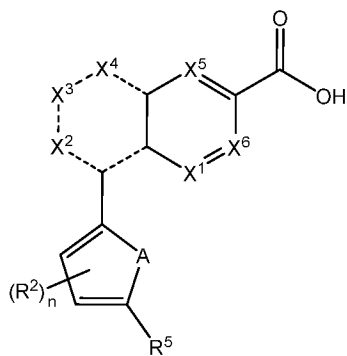
81. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 70 или 78-80, где:



82. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 70 или 78-81, где:



83. Соединение по п. 70, где соединение формулы (V) характеризуется структурой формулы (Va), или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (Va)

где

A представляет собой -S-, -CH=N- или -N=CH-.

84. Соединение по любому из пп. 69-83 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^1 и X^2 представляет собой CR^X .

85. Соединение по любому из пп. 69-83 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^X .

86. Соединение по любому из пп. 69-83 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^1 представляет собой CR^X и X^2 представляет собой N.

87. Соединение по любому из пп. 69-86 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^5 и X^6 представляет собой CR^X .

88. Соединение по любому из пп. 69-86 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^5 представляет собой N и X^6 представляет собой CR^X .

89. Соединение по любому из пп. 69-86 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^5 представляет собой CR^X и X^6 представляет собой N.

90. Соединение по любому из пп. 69-89 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 представляет собой CR^X .

91. Соединение по любому из пп. 69-89 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой N и X^4 представляет собой CR^X .

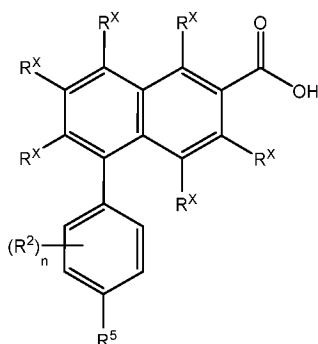
92. Соединение по любому из пп. 69-89 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

X^3 представляет собой CR^X и X^4 представляет собой N.

93. Соединение по любому из пп. 69-89 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

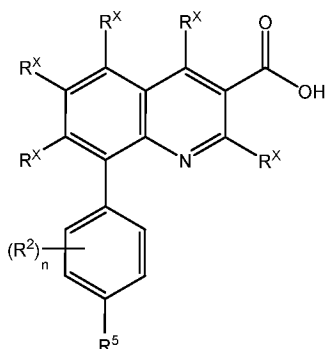
X^3 представляет собой NR^X и X^4 представляет собой $C(=O)$.

94. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение формулы (IV) характеризуется структурой формулы (IVa):



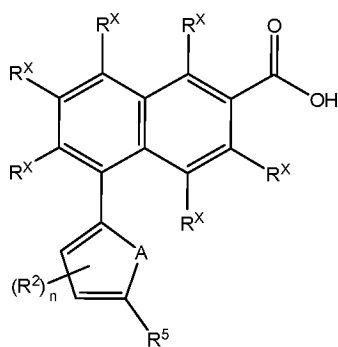
Формула (IVa)

95. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение формулы (IV) характеризуется структурой формулы (IVb):



Формула (IVb)

96. Соединение по п. 83, где соединение формулы (Va) характеризуется структурой формулы (Vb), или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



Формула (Vb)

97. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

98. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил или замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил.

99. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, F или Cl.

100. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

101. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^X независимо представляет собой водород, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, циклопропилокси или циклобутилокси.

102. Соединение по любому из пп. 69-96 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

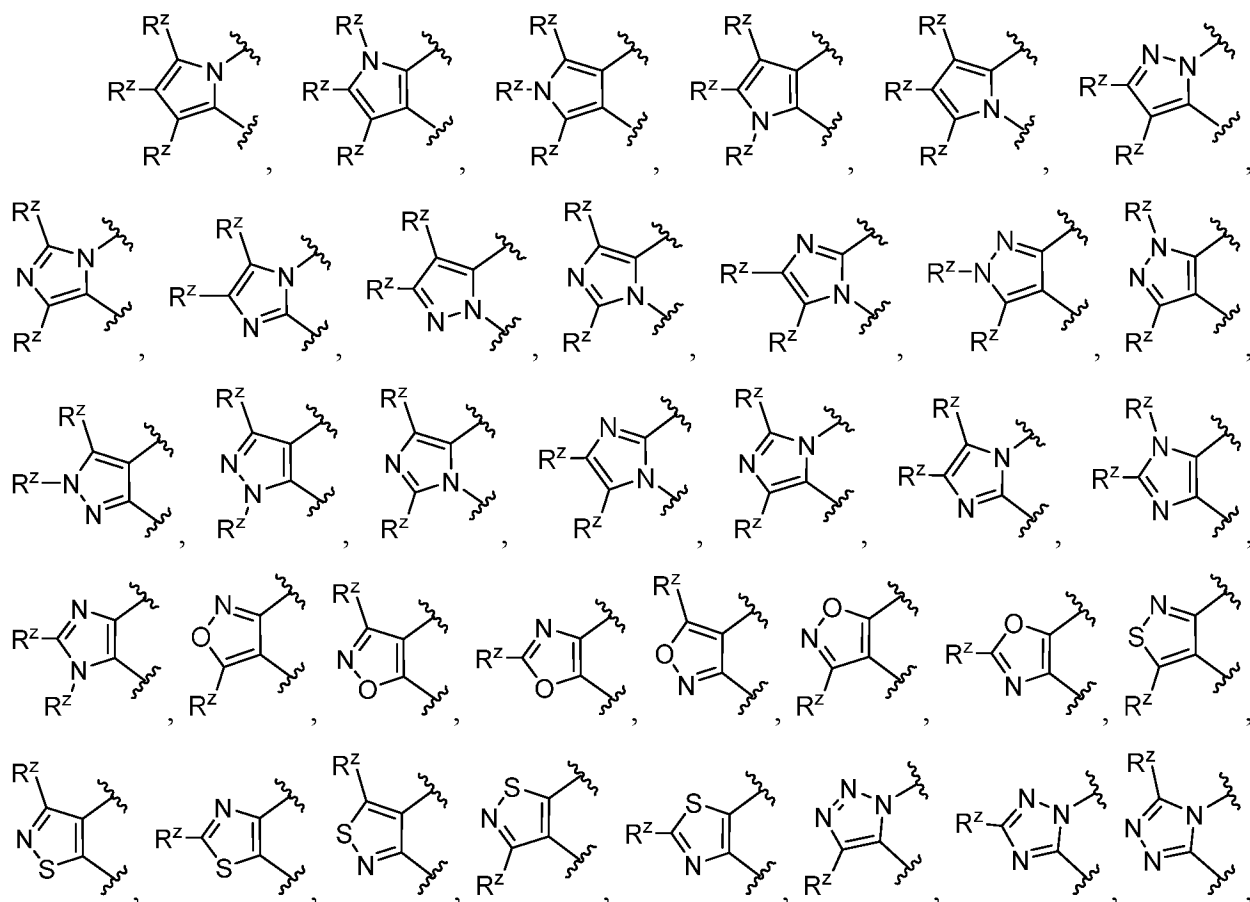
каждый R^X независимо представляет собой водород, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$ или циклопропилокси.

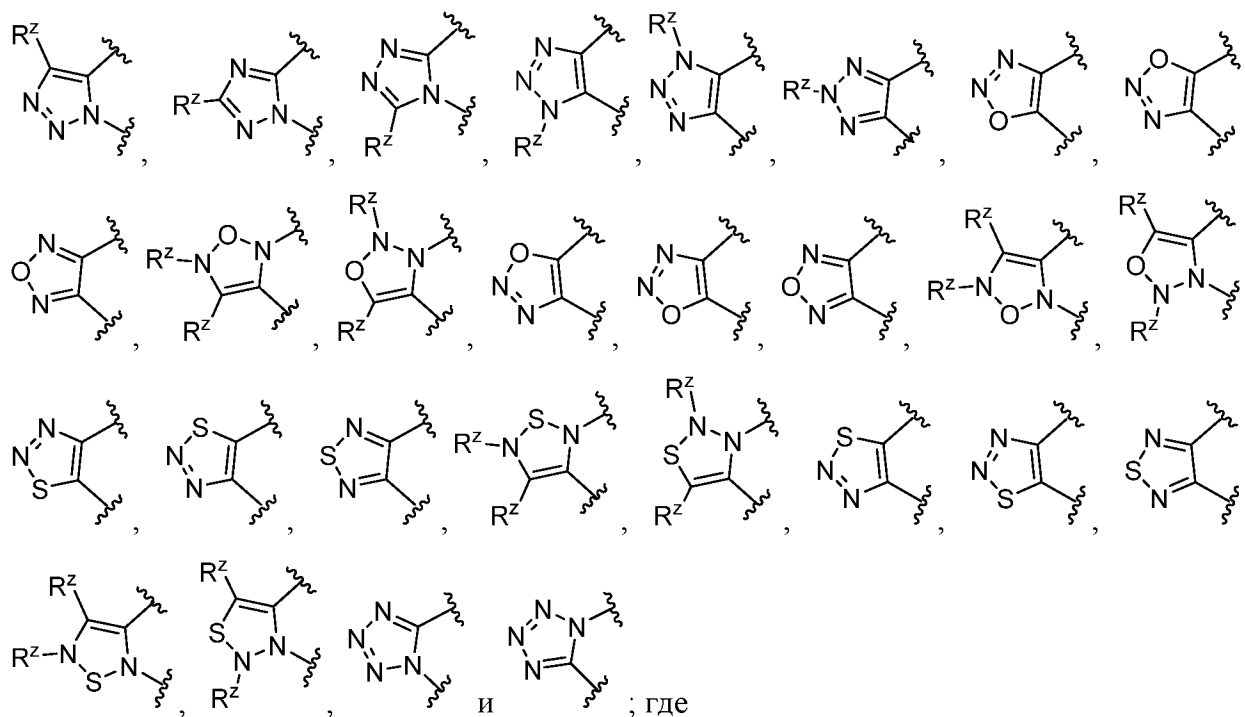
103. Соединение по пп. 69 или 70 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой NR^X или CR^X , где два R^X взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклического кольца.

104. Соединение по п. 103 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



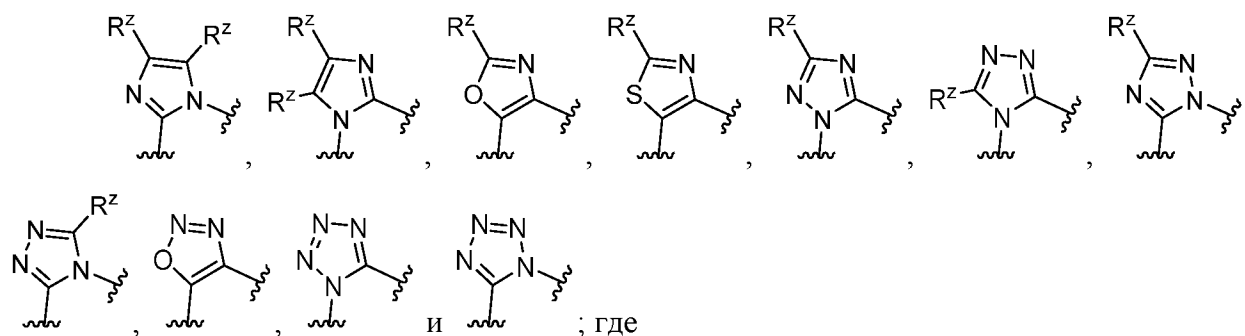


каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил.

105. Соединение по п. 103 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



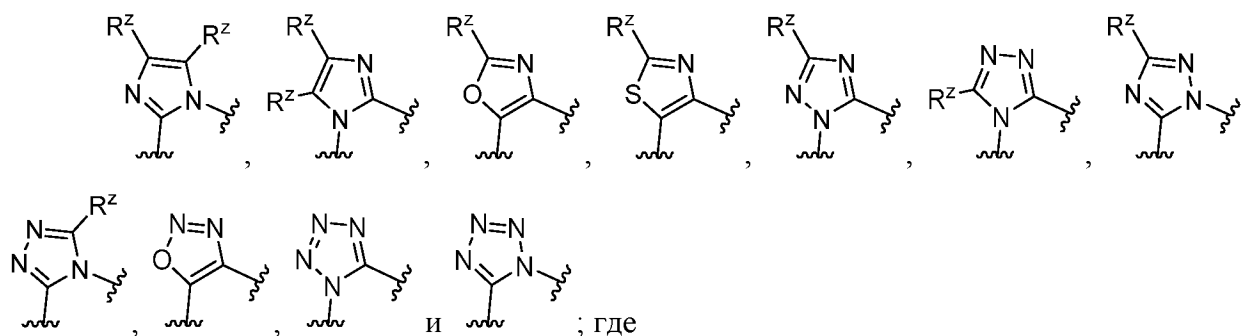
каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$,

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил.

106. Соединение по п. 103 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

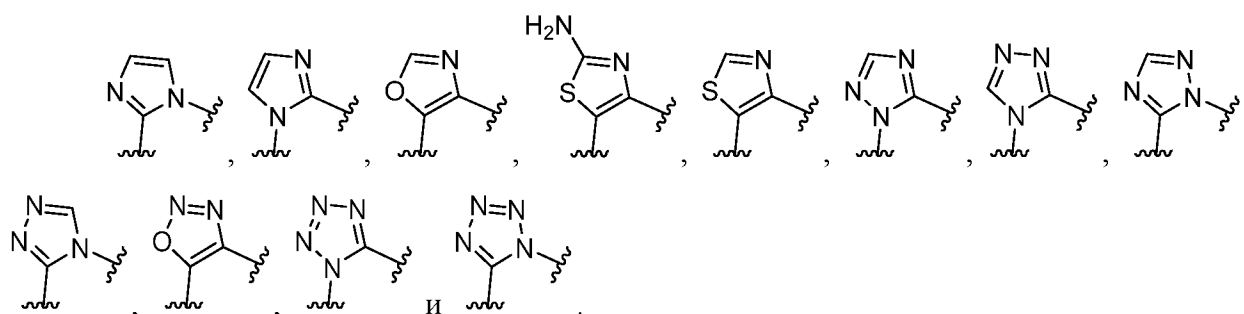
5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



каждый R^z независимо представляет собой водород, F, Cl, $-\text{CN}$ или $-\text{NH}_2$.

107. Соединение по п. 103 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

5-членное гетероциклическое кольцо выбрано из



108. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{SF}_5$.

109. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный C_1 - C_6 алкилокси или замещенный C_1 - C_6 алкилтио.

110. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный C_1 - C_6 алкилокси или замещенный C_1 - C_6 алкилтио.

111. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилокси или C_1 - C_6 алкилтио, каждый из которых независимо замещен одним из нескольких F.

112. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCF_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-SCH_2F$, $-SCHF_2$, $-SCF_3$, $-SCH_2CH_2F$, $-SCH_2CHF_2$, $-SCF_2CH_3$ или $-SCH_2CF_3$.

113. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCHF_2$ или $-SCF_3$.

114. Соединение по любому из пп. 69-107 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^5 представляет собой $-CF_3$.

115. Соединение по любому из пп. 69-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R^2 независимо представляет собой $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный

C₂-C₁₀гетероциклоалкил; и

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆галогеналкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

116. Соединение по любому из пп. 69-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R² независимо представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ или -S(=O)₂CH₃.

117. Соединение по любому из пп. 69-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R² независимо представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -OH или -OCH₃.

118. Соединение по любому из пп. 69-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый R² представляет собой -CH₃.

119. Соединение по любому из пп. 1-118 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение проявляет IC₅₀ не более, чем 3 мкМ.

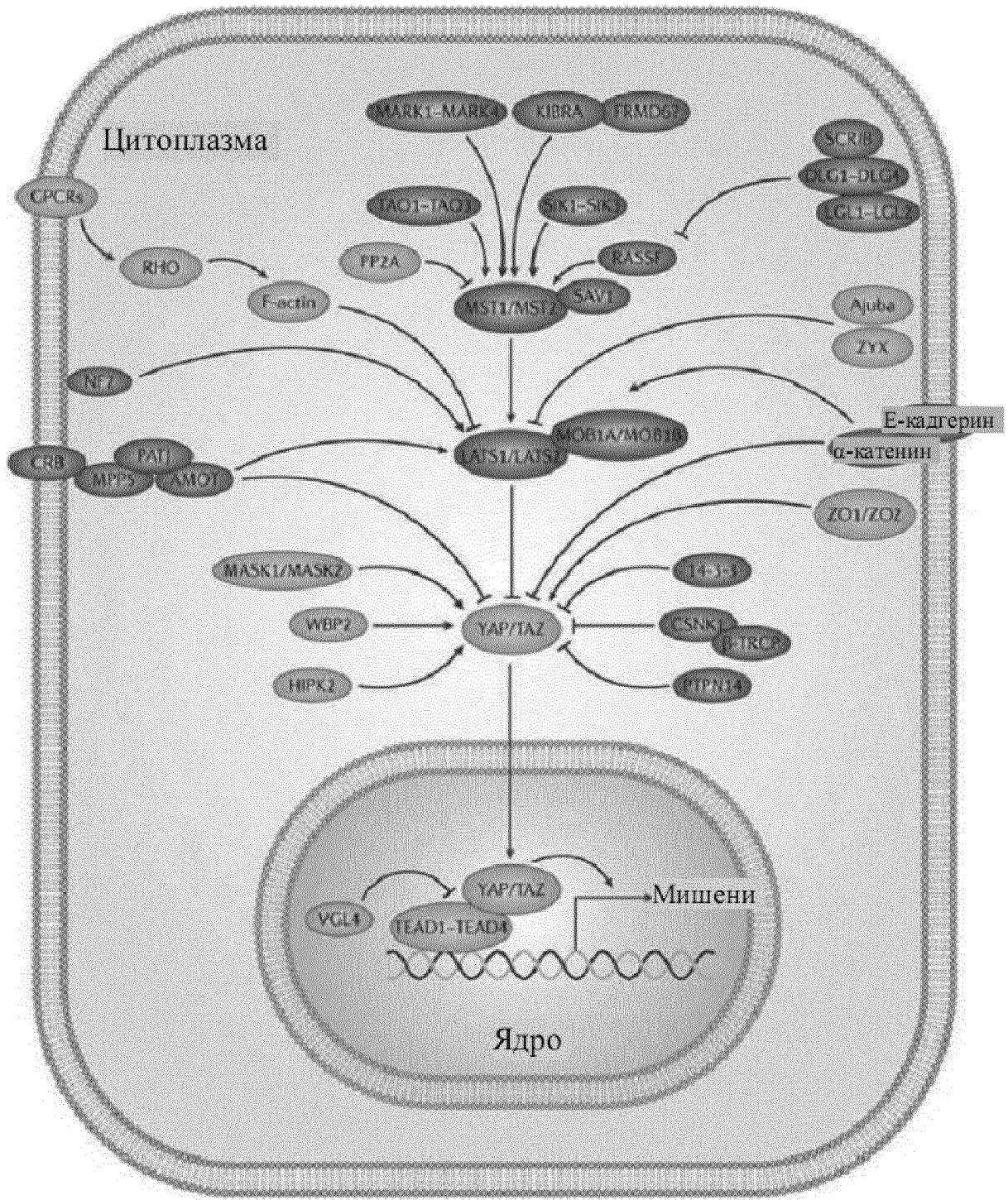
120. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

121. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение представляет собой соединение из таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

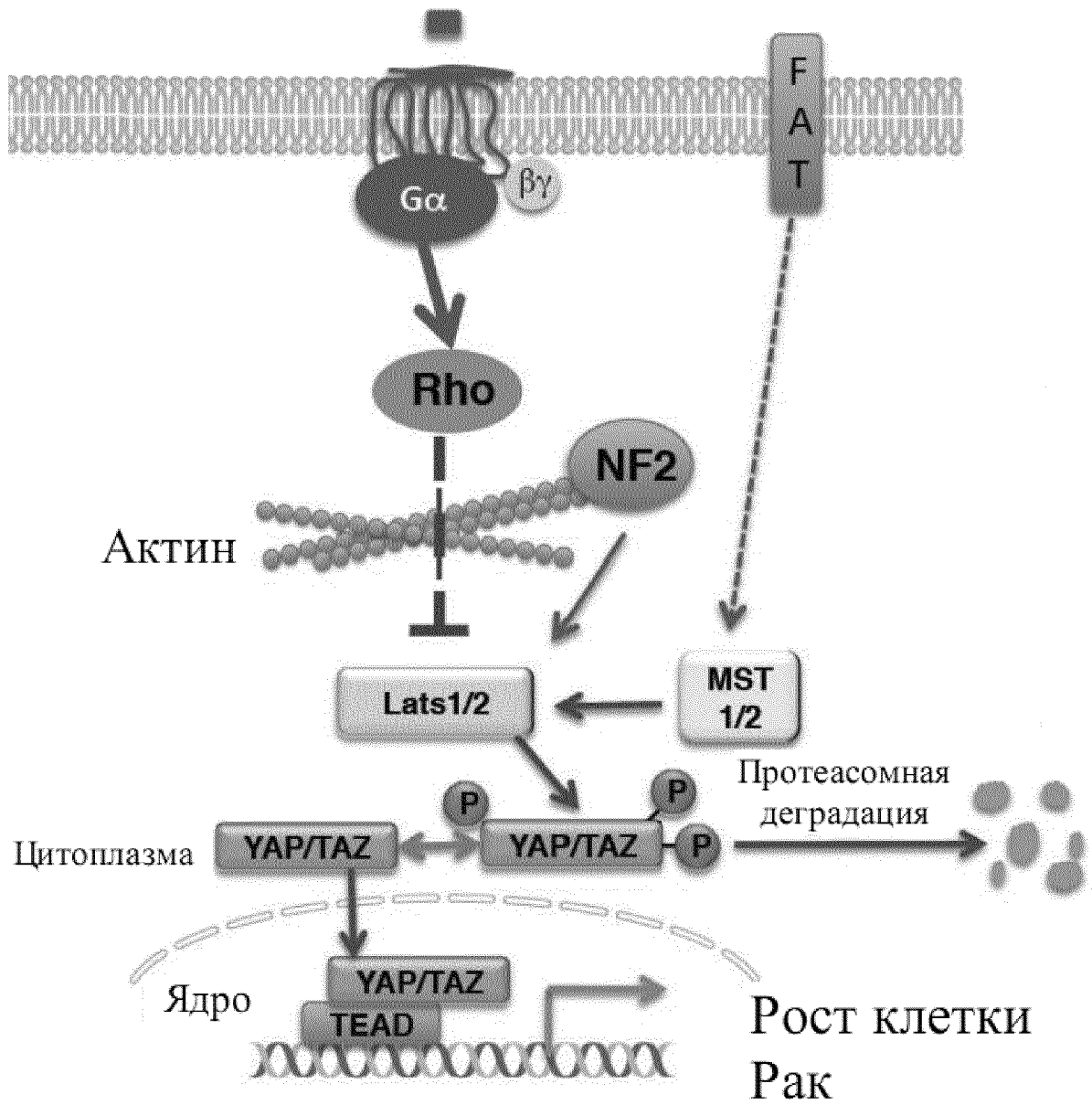
122. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение представляет собой соединение из таблицы 3 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

123. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение по любому из пп. 1-122 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват.

124. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом лечении, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-122 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата.



Фиг. 1



Фиг. 2