

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045188**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2023.10.31</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202291224</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2020.11.18</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 471/10</b> (2006.01)<br/><b>C07D 491/20</b> (2006.01)<br/><b>C07D 213/81</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/706</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/506</b> (2006.01)<br/><b>A61P 35/00</b> (2006.01)</p> |
|---|---|

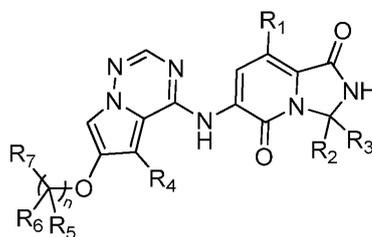
---

**(54) ПИРРОЛОТРИАЗИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА MNK**

---

- |   |  |
|---|--|
| <p>(31) <b>201911129114.5; 202010329964.6</b></p> <p>(32) <b>2019.11.18; 2020.04.24</b></p> <p>(33) <b>CN</b></p> <p>(43) <b>2022.09.20</b></p> <p>(86) <b>PCT/CN2020/129603</b></p> <p>(87) <b>WO 2021/098691 2021.05.27</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ДЖАМБО ДРАГ БАНК КО., ЛТД.</b><br/><b>(CN)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Ву Линюнь, Вэй Сявэй, Ян Пэн, Чжао</b><br/><b>Лэлэ, Чжан Чэнь, Цзян Нин, Чжэн</b><br/><b>Вэй, Ли Цзянь, Чэнь Шухуэй (CN)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Нилова М.И. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-2017087808</b><br/><b>CN-A-106795162</b><br/><b>WO-A1-2018218038</b><br/><b>WO-A1-2017117052</b><br/>REICH, S.H. et al.: "Structure-based Design of Pyridone-Aminal eFT508 Targeting Dysregulated Translation by Selective Mitogen-activated Protein Kinase Interacting Kinases 1 and 2 (MNK1/2) Inhibition", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 61, 10 March 2018 (2018-03-10), p. 3516-3540</p> |
|---|--|

- (57) Раскрыты пирролотриазиновые соединения, которые действуют в качестве ингибитора киназы, взаимодействующей с митоген-активируемой протеинкиназой (MNK), и их применение для получения лекарственного средства, представляющего собой ингибитор киназы, взаимодействующей с митоген-активируемой протеинкиназой. В частности, раскрыты соединения, представленные формулой (I), или их фармацевтически приемлемые соли.



(I)

**045188**  
**B1**

**045188**  
**B1**

Настоящее изобретение испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая CN 201911129114.5, поданной 18 ноября 2019 г., и заявки на патент Китая CN 202010329964.6, поданной 24 апреля 2020 г.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к пирролотриазиновым соединениям в качестве ингибиторов киназы, взаимодействующей с киназой MAP (MNK), их фармацевтическим композициям и их применению для получения лекарственных средств в качестве ингибиторов MNK. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

### Уровень техники

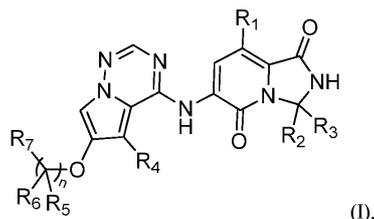
Киназа, взаимодействующая с митоген-активируемой протеинкиназой (киназа, взаимодействующая с киназой MAP, или сокращенно MNK), представляет собой серин/треониновую протеинкиназу. Существует четыре подтипа MNK человека: MNK1a и MNK1b, экспрессируемые геном MNK1, и MNK2a и MNK2b, экспрессируемые геном MNK2 соответственно. Все 4 подтипа содержат последовательность сигнала ядерной локализации (NLS) и последовательность для связывания с eIF4G на N-конце и, таким образом, способны проникать в ядро клетки для выполнения определенной функции, а также распознавать и связываться с нижележащим eIF4E. Подтипы MNK1a и MNK2a содержат центр связывания MAPK на C-конце и могут быть активированы путем фосфорилирования вышележащих ERK и p38. Последовательность сигнала ядерного экспорта (NES) на C-конце MNK1a обеспечивает его широкое присутствие в цитоплазме, тогда как другие 3 подтипа главным образом присутствуют в ядре.

Эукариотический фактор инициации 4E (eIF4E) представляет собой кэп-связывающий белок, и он может специфически распознавать кэп-структуру на 5'-конце мРНК и является важным фактором инициации трансляции белка. S209-фосфорилированный eIF4E может способствовать трансляции нижележащих белков, в основном включающих c-MYC, циклин D1, VEGF, FGF и антиапоптозные белки, такие как mcl-1 и Bcl-2. Экспрессия eIF4E положительно регулируется при раке легкого, колоректальном раке, раке желудка, карциноме протока поджелудочной железы и других злокачественных опухолях. MNK является единственной известной киназой, способной фосфорилировать eIF4E. Кроме того, MNK расположена на пересечении множества сигнальных путей, вовлеченных в развитие опухолей и работу иммунной системы, таких как сигнальные пути RAS и T-клеточного рецептора (TCR), и может селективно контролировать транскрипцию регуляторов противоопухолевых иммунных ответов. Активность MNK и активация eIF4E имеют решающее значение для развития и прогрессирования опухолей, но не являются необходимыми для нормальных клеток. Таким образом, ожидается, что селективный ингибитор MNK станет противоопухолевым лекарственным средством с низкой токсичностью.

EFT508 (WO 2015/200481; WO 2016/172010; WO 2017/075394; WO 2017/075412; WO 2017/087808; WO 2017/117052; WO 2018/152117; WO 2018/218038) представляет собой селективный пероральный ингибитор MNK, разработанный компанией EFFECTOR THERAPEUTICS INC. Исследование показало, что eFT508 может селективно ингибировать экспрессию PD-1, LAG3 и IL-10 и улучшать функцию цитотоксических T-клеток, не затрагивая пролиферацию нормальных T-клеток. В ходе доклинических исследований было установлено, что комбинация eFT508 и моноклонального антитела к PD-1 может повысить эффективность и частоту ответа. I фаза клинических испытаний указанного лекарственного средства была завершена, и оно продемонстрировало хорошую безопасность; в настоящее время монотерапия в отношении гематологических опухолей и актуального рака предстательной железы находится во II фазе клинических испытаний, комбинированная терапия с применением моноклонального антитела авелумаба в отношении колоректального рака с микросателлитной стабильностью (MSS CRC) находится во II фазе клинических испытаний, и комбинированная терапия с применением PD-1/PD-L1-терапии (для пациентов, которые ранее подвергались лечению только с применением PD-1/PD-L1-терапии, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания или отсутствие полного или частичного облегчения) в отношении солидных опухолей находится во II фазе клинических испытаний.

### Краткое описание изобретения

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



где  $R_1$  представляет собой H, F, Cl, Br или  $C_{1-3}$  алкил;

каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, где указанный  $C_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br и I; или

$R_2$  и  $R_3$  совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют циклопентил, циклогексил или пиперидинил, где указанные циклопентил, циклогексил и пиперидинил необязательно замещены 1, 2

или 3 R<sub>a</sub>;

каждый R<sub>a</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, Br или C<sub>1-3</sub> алкил;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F, Cl, Br или C<sub>1-3</sub> алкил;

каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I или C<sub>1-3</sub> алкил;

R<sub>7</sub> представляет собой пирролидинил, где указанный пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>b</sub>;

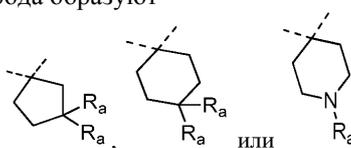
каждый R<sub>b</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I или C<sub>1-3</sub> алкил, где указанный C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br и I;

n составляет 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R<sub>a</sub>, описанный выше, независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

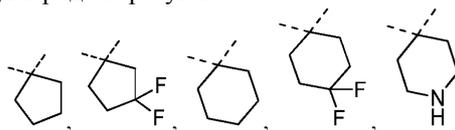
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, описанных выше, независимо представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, описанные выше, совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют

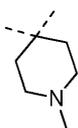


а R<sub>a</sub> и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, описанные выше, совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют

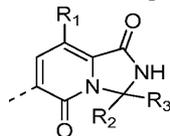


или

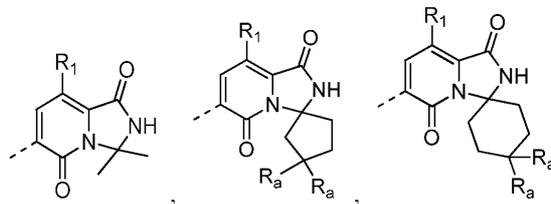


а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

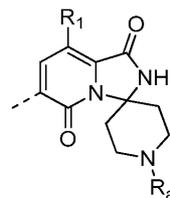
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структурный элемент



описанный выше, представляет собой

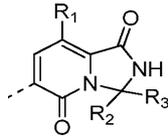


или

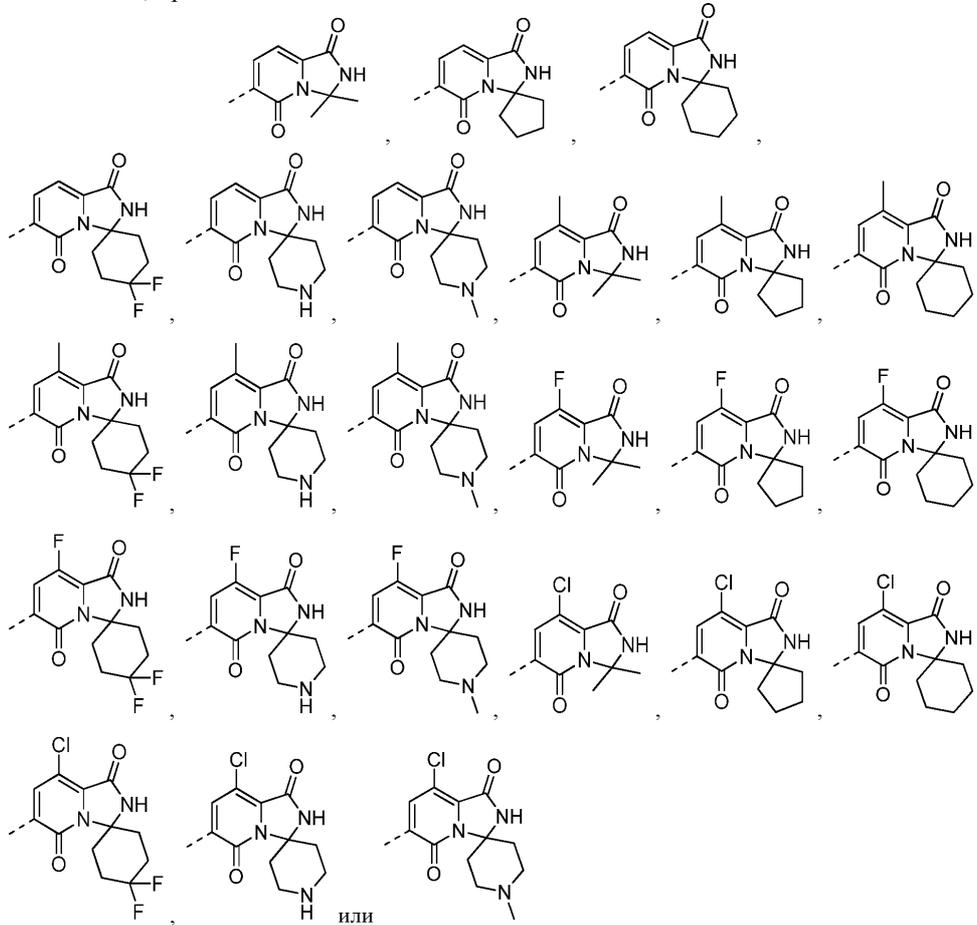


а R<sub>1</sub>, R<sub>a</sub> и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структурный элемент

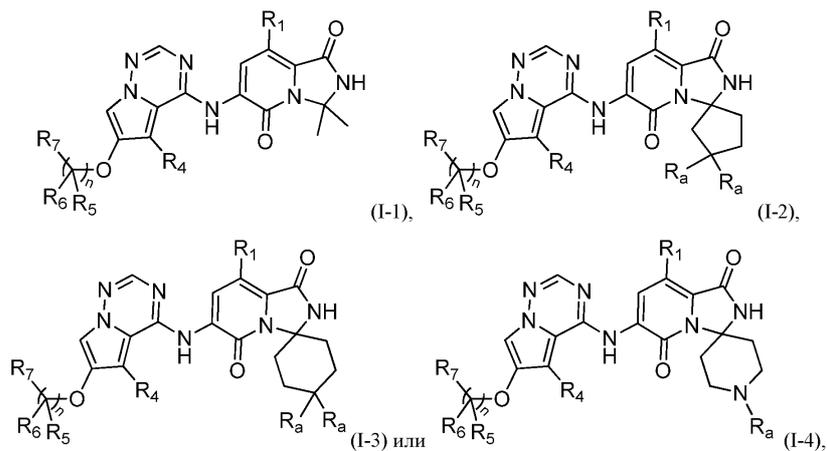


описанный выше, представляет собой



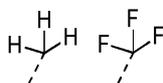
а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру, представленную в виде любой из структурных формул (I-1)-(I-4):



где  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_a$  и  $n$  являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый  $R_b$ , описанный выше, независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I,

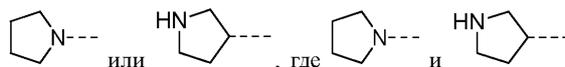


или



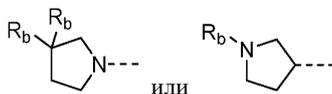
а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $R_7$ , описанный выше, представляет собой



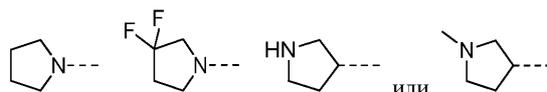
необязательно замещены 1 или 2  $R_b$ , и  $R_b$  и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $R_7$ , описанный выше, представляет собой



и  $R_b$  и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

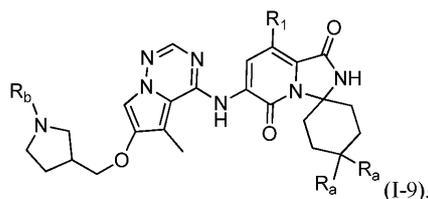
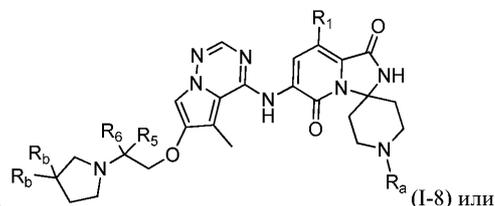
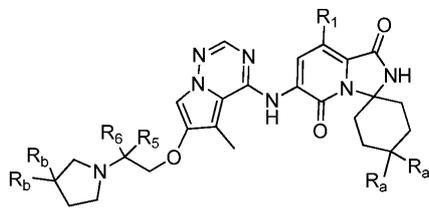
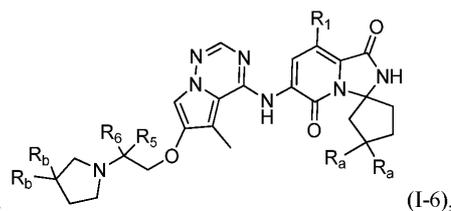
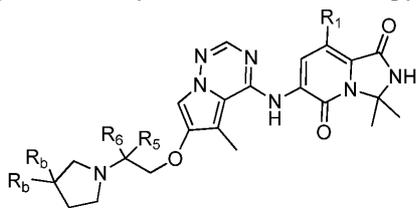
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $R_7$ , описанный выше, представляет собой



а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $R_4$  представляет собой H или  $-CH_3$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру, представленную в виде любой из структурных формул (I-5)-(I-9):



где  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_a$  и  $R_b$  являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $R_1$ , описанный выше, представляет собой H, F, Cl или



а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

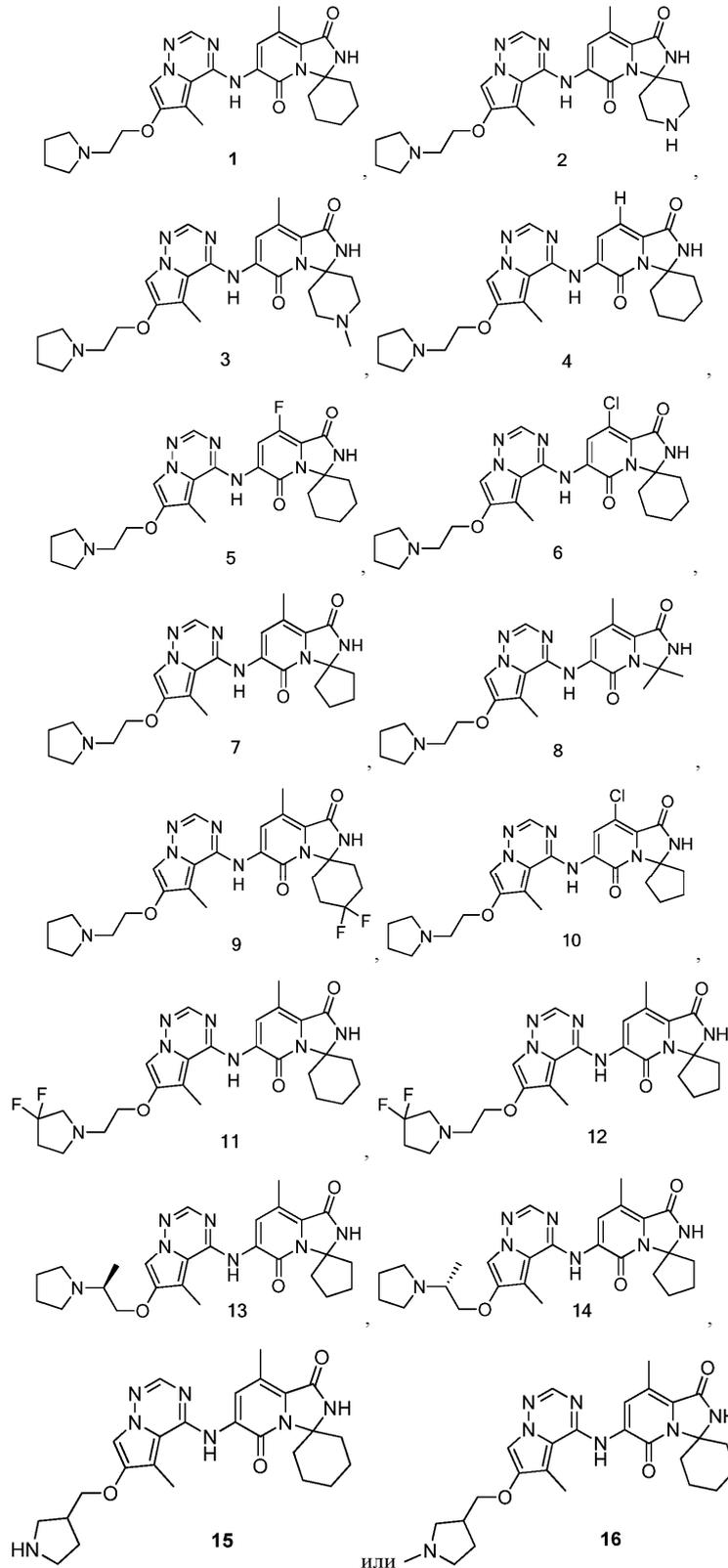
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из  $R_5$  и  $R_6$ , описанных выше, независимо представляет собой H или



а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

Еще некоторые другие варианты реализации настоящего изобретения получены исходя из любой комбинации переменных, описанных выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение, описанное выше, представляет собой соединение формулы, приведенной ниже:



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль, описанная выше, представляет собой гидрохлорид или трифторацетат.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения и его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, для получения лекарственного средства в качестве ингибитора MNK1/2.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения и его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, для получения лекарственного средства для лечения колоректального рака.

Технические результаты.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, обладают высокой селективностью в отношении MNK1/2, а также обладают значительной ингибирующей активностью в отношении указанных киназ;

кроме того, указанные соединения обладают хорошей мембранной проницаемостью и растворимостью и превосходными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Определения и описание.

Предполагается, что если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в настоящем описании, имеют следующие значения. Конкретный термин или фразу, если специально не указано иное, не следует рассматривать как неопределенную или неясную, а следует толковать в соответствии с ее общепринятым значением. Предполагается, что когда речь идет о товарном знаке, он относится к соответствующему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Термин "фармацевтически приемлемый" в настоящем изобретении используется для тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, раскрытого в настоящем изобретении, которая получена из соединения, содержащего конкретные заместители, раскрытые в настоящем изобретении, и относительно нетоксичной кислоты или основания. В случае когда соединение, раскрытое в настоящем изобретении, содержит относительно кислотную функциональную группу, основно-аддитивная соль может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или аналогичные соли. В случае когда соединение, раскрытое в настоящем изобретении, содержит относительно основную функциональную группу, кислотно-аддитивная соль может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, бикарбонатный радикал, фосфорная кислота, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серная кислота, гидросульфат, иодистоводородная кислота и фосфористая кислота и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, изомаляновая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, субериновая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота и метансульфоновая кислота и т.п. Также включены соли аминокислот (например, аргинина) и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Некоторые конкретные соединения, раскрытые в настоящем изобретении, содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать указанные соединения либо в основно-аддитивные соли, либо в кислотно-аддитивные соли.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего кислотную или основную группу, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли получают следующим способом: проведение реакции соединения в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси. Соединение, раскрытое в настоящем изобретении, может демонстрировать конкретную геометрическую изомерию или стереоизомерию. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемические смеси и другие смеси, такие как обогащенная энантиомером или диастереомером смесь, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместители, такие как алкил, могут содержать дополнительный асимметрический атом углерода. Все указанные изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга.

Если не указано иное, термин "цис-транс-изомер" или "геометрический изомер" является результатом невозможности свободного вращения вокруг одинарной связи кольцевого атома углерода или двойной связи.

Если не указано иное, термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, каждая из молекул которых имеет два или более хиральных центров, и молекулы которых не являются зеркальным отображением друг друга.

Если не указано иное, "(+)" означает правовращение, "(-)" означает левовращение, а "(±)" означает рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена в виде связи клиновидной сплошной линией (▲) и связи клиновидной штриховой линией (⋯), а относительная конфигурация стереоцентра представлена в виде связи прямой сплошной линией (—) и прямой штри-

ховой линией (.....). Волнистая линия (~~~~) представляет связь клиновидной сплошной линией (↗) или связь клиновидной штриховой линией (.....) или волнистая линия (~~~~) представляет связь прямой сплошной линией (↗) и прямой штриховой линией (.....).

Если не указано иное, термин "таутомер" или "таутомерная форма" означает, что различные функциональные изомеры находятся в динамическом равновесии при комнатной температуре и могут быстро превращаться друг в друга. Если возможна таутомерия (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, в случае протонного таутомера, также известного как прототропный таутомер, происходит взаимное превращение путем миграции протона, такое как кетонольная изомерия и имино-енаминная изомерия. В случае валентного изомера происходит взаимное превращение путем рекомбинации некоторых связывающих электронов. Конкретным примером кетонольной таутомерии является взаимное превращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она.

Если не указано иное, термин "обогащенный одним изомером", "обогащенный изомером", "обогащенный одним энантиомером" или "обогащенный энантиомером" означает, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100% и не менее 60%, или не менее 70%, или не менее 80%, или не менее 90%, или не менее 95%, или не менее 96%, или не менее 97%, или не менее 98%, или не менее 99%, или не менее 99,5%, или не менее 99,6%, или не менее 99,7%, или не менее 99,8%, или не менее 99,9%.

Если не указано иное, термин "изомерная чистота" или "энантиомерная чистота" относится к разнице между относительными процентными содержаниями двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, и содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, изомерная или энантиомерная чистота (ЭЧ) составляет 80%. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D- и L-изомеры могут быть получены путем хирального синтеза или с применением хиральных реагентов или другими традиционными способами. Если должен быть получен один энантиомер определенного соединения, раскрытого в настоящем изобретении, желаемый чистый энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или дериватизации с применением хирального вспомогательного вещества, при этом полученную смесь диастереомеров разделяют, и вспомогательную группу отщепляют. В качестве альтернативы, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амино) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), проводят реакцию соединения с соответствующими оптически активными кислотой или основанием с получением диастереомерной соли, после чего диастереомеры подвергают разделению обычными способами в данной области техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереомер обычно выделяют с помощью хроматографии с применением хиральной неподвижной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, образованием карбамата из аминов). Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут содержать не встречающуюся в природе долю атомного изотопа одного или более атомов, которые составляют соединение. Например, соединение может быть помечено с помощью радиоизотопа, такого как тритий ( $^3\text{H}$ ), иод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или С-14 ( $^{14}\text{C}$ ). В качестве другого примера водород может быть заменен на дейтерий с получением дейтерированного лекарственного средства, и связь, образованная дейтерием и углеродом, является более прочной, чем связь, образованная обычным водородом и углеродом. По сравнению с недеитерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство обладает преимуществами, заключающимися в снижении токсического побочного эффекта, повышении стабильности, повышении эффективности, продлении биологического периода полувыведения и т.п. Все изотопные варианты соединения, раскрытого в настоящем изобретении, являющиеся или не являющиеся радиоактивными, включены в объем настоящего изобретения. "Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или обстоятельство может, но не обязательно, произойти, и настоящее описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

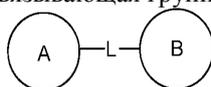
Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме заменены на заместители, которые могут включать варианты дейтерия и водорода, при условии, что конкретный атом имеет нормальную валентность, и замещенное соединение является стабильным. В случае когда заместитель представляет собой кислород (т.е. =O), это означает, что заменены два атома водорода. Замещение кислородом не встречается в ароматических группах. Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещен заместителем или нет. Если не указано иное, тип и число заместителей могут быть выбраны произвольно при условии, что это химически достижимо. В случае когда какая-либо переменная (например, R) встречается в составе или структуре соединения более одного раза, указанная переменная в каждом случае определяется независимо. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, указанная группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R, и определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов допустима только в том случае, если указанная комбинация может привести к получению стабильного соединения.

В случае когда индекс при связывающей группе равен 0, например  $-(\text{CRR})_0-$ , это означает, что ука-

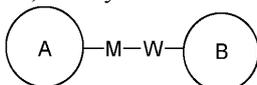
занная связывающая группа представляет собой одинарную связь.

В случае когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, две группы, связанные с помощью указанной переменной, связаны непосредственно. Например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, это означает, что указанная структура фактически представляет собой A-Z. В случае когда заместитель отсутствует, это означает, что указанный заместитель не существует. Например, когда X в A-X отсутствует, структура фактически представляет собой A. В случае когда не указано, посредством какого атома указанный заместитель соединен с группой, подлежащей замещению, заместитель может быть соединен через любой атом группы. Например, пиридинил в качестве заместителя может быть соединен с группой, подлежащей замещению, через любой атом углерода пиридинового кольца.

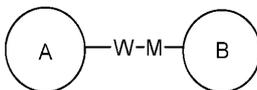
В случае когда для перечислимой связывающей группы не указано направление связывания, оно является произвольным. Например, когда связывающая группа L, содержащаяся в



представляет собой -M-W-, -M-W- может либо связывать кольцо A и кольцо B в направлении, соответствующем порядку чтения слева направо, с получением



либо связывать кольцо A и кольцо B в противоположном направлении с получением



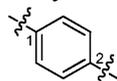
Комбинация связывающей группы, заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если указанная комбинация может привести к получению стабильного соединения.

Если не указано иное, когда группа содержит один или более способных к соединению центров, любые один или более из указанных центров группы могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Химическая связь, которая соединяет указанный центр с другой группой, может быть представлена в виде связи прямой сплошной линией (—), связи прямой штриховой линией (---) или волнистой линией (~~~~).

Например, связь прямой сплошной линией в -OCH<sub>3</sub> относится к соединению с другой группой через атом кислорода в группе; связь прямой штриховой линией в



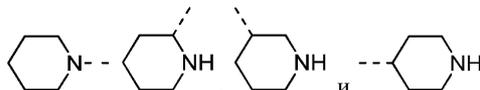
относится к соединению с другой группой с двух сторон от атома азота в группе; волнистая линия в



относится к соединению с другой группой через атомы углерода в положениях 1 и 2 в фенильной группе;



означает, что любой способный к соединению центр в пиперидиниле может быть соединен с другой группой посредством 1 связи, включая 4 возможных способа соединения



даже если -N- соединен с атомом H, -N- в указанном центре все еще может быть соединен с другой группой посредством связи.

Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число элементов указанного кольца. Например, "5-7-членное кольцо" относится к "кольцу", в котором от 5 до 7 атомов замкнуты в круг.

Если не указано иное, термин "C<sub>1-3</sub> алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенноуглеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. C<sub>1-3</sub> алкил включает, но не ограничивается ими, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-3</sub> алкил и т.д. и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или поливалентным (например, метенил). Примеры C<sub>1-3</sub> алкила включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et) и пропил (включая n-пропил и изопропил). Если не указано иное, термины "C<sub>6-10</sub> ароматическое кольцо" и "C<sub>6-10</sub> арил" согласно настоящему изобретению используются взаимозаменяемо. Термин "C<sub>6-10</sub> ароматическое кольцо" или "C<sub>6-10</sub> арил" относится к циклической углеводородной группе, состоящей из 6-10 атомов углерода и имеющей сопряженную π-электронную систему. Указанная группа может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденса-

рованную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной, и  $C_{6-10}$  арил включает  $C_{6-9}$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$  и  $C_6$  арильные группы и т.д. Примеры  $C_{6-10}$  арила включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил (включая 1-нафтил, 2-нафтил и т.д.).

Если не указано иное,  $C_{n-n+m}$  или  $C_n-C_{n+m}$  включает любой из конкретных случаев от  $n$  до  $n+m$  атомов углерода. Например,  $C_{1-12}$  включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  и  $C_{12}$ . Кроме того, может быть включен любой диапазон в пределах от  $n$  до  $n+m$ . Например,  $C_{1-12}$  включает  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-9}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{3-9}$ ,  $C_{3-12}$ ,  $C_{6-9}$ ,  $C_{6-12}$  и  $C_{9-12}$  и т.д. Аналогично "n-p+m-членный" означает, что число атомов в кольце составляет от  $n$  до  $p+m$ . Например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, "n-p+m-членный" также означает любой диапазон в пределах от  $n$  до  $p+m$ . Например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо, 6-10-членное кольцо и т.д.

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которые могут быть заменены на другую функциональную группу или атом в результате реакции замещения (например, нуклеофильного замещения). Например, типичные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и иод; сульфонатные группы, такие как мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат и п-толуолсульфонат; ацилосигруппы, такие как ацетокси и трифторацетокси.

Термин "защитная группа" включает, но не ограничивается ими, "аминозащитную группу", "гидроксилзащитную группу" или "сульфгидрилзащитную группу". Термин "аминозащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций по азотному центру аминогруппы. Типичные аминозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, формил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметилоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди(4'-метоксифенил)метил; и силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS). Термин "гидроксилзащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксильной группы. Типичные гидроксилзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксibenзил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (DPM); и силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS). Структуры соединений, раскрытых в настоящем изобретении, могут быть подтверждены с помощью традиционных способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, и, если настоящее изобретение относится к абсолютной конфигурации соединения, указанная абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью обычных способов в данной области техники. Например, посредством монокристаллической рентгеновской дифракции (SXRD) собирают данные об интенсивности дифракции для полученного монокристалла с применением дифрактометра Bruker D8 venture в  $CuK\alpha$ -излучении путем  $\phi/\omega$ -сканирования. После сбора данных кристаллическую структуру дополнительно анализируют прямым методом (Shelxs97), с тем чтобы подтвердить абсолютную конфигурацию.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть получены различными способами синтеза, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая перечисленные ниже конкретные варианты реализации, варианты реализации, полученные путем их комбинаций с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, примеры согласно настоящему изобретению.

Растворители, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными и могут быть применены без дополнительной очистки. Реакцию обычно проводят в безводном растворителе в инертной атмосфере азота.

В настоящем изобретении используются следующие сокращения: MeOH- $d_4$  представляет собой дейтерированный метанол;  $CDCl_3$  представляет собой дейтерированный хлороформ;  $DMCO-d_6$  представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид;  $D_2O$  представляет собой дейтерированную воду;  $Riv$  представляет собой пивалоил; DBU представляет собой 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, названы в соответствии с общепринятыми правилами номенклатуры в данной области техники или с применением программного обеспечения ChemDraw®, и для коммерчески доступных соединений приведены названия согласно каталогам поставщиков.

#### Подробное описание изобретения

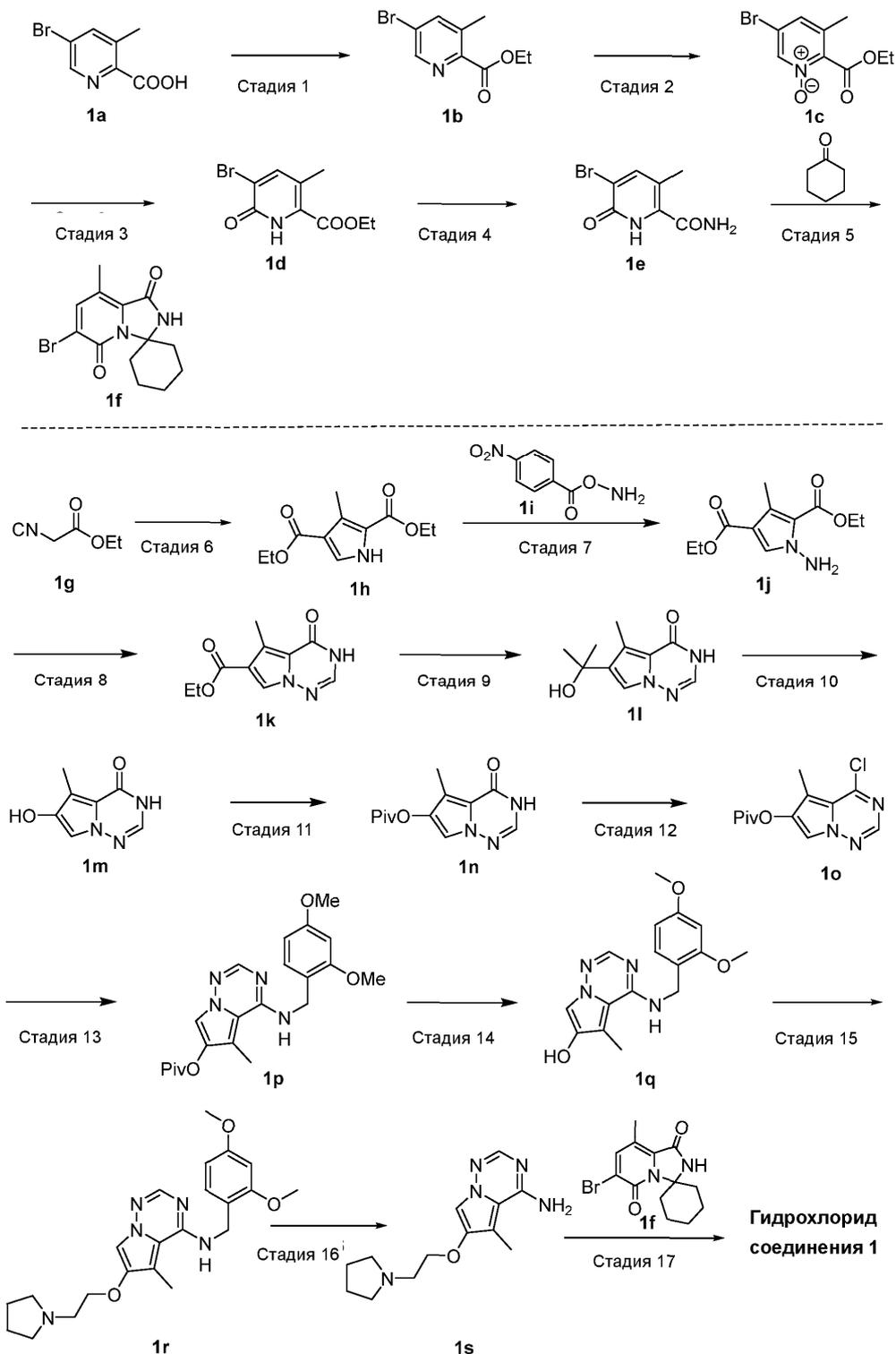
Настоящее изобретение подробно описано ниже посредством примеров. Однако это никоим образом не является неблагоприятным ограничением объема настоящего изобретения. Несмотря на то что настоящее изобретение было подробно описано в настоящем изобретении, и были также раскрыты конкретные примеры, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретных примерах могут быть выполнены различные изменения и модификации без отступления от сущности и объема на-

стоящего изобретения. К гидрохлориду или трифторацетату соединения, раскрытого в настоящем изобретении, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы довести значение pH до нейтрального, а затем получают свободное основание указанного соединения путем разделения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нейтральная система на основе бикарбоната аммония).

Пример 1.



Путь синтеза:



## Стадия 1.

Соединение 1a (100 г, 462 ммоль) растворяли в этаноле (500 мл), по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (49,94 г, 509 ммоль, чистота: 98%) при 0°C, и реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части этанола. К полученному концентрату добавляли воду (300 мл), а затем добавляли этилацетат (250 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1b.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## Стадия 2.

Соединение 1b (10,0 г, 41,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл) и добавляли трифторуксусный ангидрид (17,2 г, 81,9 ммоль) и пероксигидрат мочевины (8,09 г, 86,0 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученную реакционную жидкость нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (200 мл), а затем добавляли дихлорметан (100 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл×2) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1c.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## Стадия 3.

Соединение 1c (22,0 г, 84,6 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (130 мл) и добавляли трифторуксусный ангидрид (35,5 г, 169 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 1 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (200 мл), а затем добавляли этилацетат (100 мл×4) для экстракции. Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл×3) и насыщенным соевым раствором (150 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт добавляли к смешанной жидкости, состоявшей из петролейного эфира/этилацетата (8/1, 90 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем фильтровали с получением соединения 1d.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (ушир. s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## Стадия 4.

Соединение 1d (2,00 г, 7,69 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли водный аммиак (16,2 г, 115 ммоль, чистота: 25%). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт добавляли к смешанной жидкости, состоявшей из метанола/дихлорметана (1/5, 48 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали и промывали дихлорметаном (5 мл×2). Отфильтрованный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1e.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 231 и 233, эксперимент 231 и 233.

## Стадия 5.

Соединение 1e (37,0 г, 67,3 ммоль) и циклогексанон (26,4 г, 269 ммоль) растворяли в диоксане (400 мл), и концентрированную серную кислоту (3,30 г, 33,6 ммоль, чистота: 98%) добавляли по каплям при перемешивании. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт добавляли к этилацетату (100 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и фильтровали. Отфильтрованный осадок добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия (350 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и фильтровали. Отфильтрованный осадок сушили при пониженном давлении с получением соединения 1f.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 311 и 313, эксперимент: 311 и 313.

## Стадия 6.

Соединение 1g (50 г, 0,442 моль), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 67,3 г, 0,442 моль) растворяли в тетрагидрофуране (500 мл). Полученную реакционную жидкость нагревали до 55°C, и при указанной температуре добавляли ацетальдегид (9,74 г, 0,221 моль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Затем реакционную жидкость охлаждали до 22°C и гасили уксусной кислотой (25 мл). Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате (1000 мл) и разбавленной хлористоводородной кислотой (1000 мл, 1 М). Органическую фазу сохраняли после разделения жидкости, а водную фазу подвергали экстракции этилацета-

том (300 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (4/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f = 0,56$ ) с получением соединения 1h.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 226, эксперимент: 226.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,29 (ушир. s, 1H), 7,48 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,35 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,29 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,35 (m,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 7.

Соединение 1h (11,0 г, 48,8 ммоль) растворяли в N-метилпирролидоне (60 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли трет-бутоксид калия (6,03 г, 53,7 ммоль). После того как реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, добавляли раствор соединения 1i (9,78 г, 53,7 ммоль) в N-метилпирролидоне (30 мл). Полученную реакционную жидкость дополнительно перемешивали в течение 20 ч. Реакционную жидкость промывали водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (200 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (4/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f = 0,55$ ) с получением соединения 1j.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 241, эксперимент: 241.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 4,35 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,27 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,40 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,34 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 8.

Соединение 1j (10,2 г, 42,5 ммоль) растворяли в формамиде (120 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли фосфорную кислоту (832 мг, 8,49 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 125°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость охлаждали до 22°C, и из нее выпадало в осадок большое количество белого твердого вещества. Полученную смесь фильтровали, и собранный отфильтрованный осадок добавляли к смешанному раствору петролейного эфира/этилацетата (1/1, 100 мл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч, а затем фильтровали с получением соединения 1k.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 222, эксперимент: 222.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,23 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 9.

Соединение 1k (4,00 г, 18,0 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл). К полученной реакционной жидкости по каплям добавляли метилмагнийбромид (30,1 мл, 90,3 ммоль) при 25°C. После завершения добавления по каплям полученную реакционную жидкость нагревали до 25°C и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную жидкость гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью тонкослойной хроматографии (2/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f = 0,39$ ) с получением соединения 1l.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 208, эксперимент: 208.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (ушир. s, 1H), 7,24 (ушир. s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Стадия 10.

Соединение 1l (1,00 г, 4,83 ммоль) и пероксид водорода (4,64 мл, 48,26 ммоль, содержание: 30%) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). К полученной реакционной жидкости по каплям добавляли холодный раствор метансульфоновой кислоты (3,44 мл, 48,26 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили 10% водным раствором сульфита натрия (15 мл) до тех пор, пока иодкрахмальная реактивная бумага не показала отрицательный результат. Затем добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (2/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f = 0,38$ ) с получением соединения 1m.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 166, эксперимент: 166.

Стадия 11.

Соединение 1m (400 мг, 2,42 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли триэтиламин (0,674 мл, 4,84 ммоль) и пивалоилхлорид (350 мг, 4,84 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 0°C в течение 1 ч, промывали водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью тонкослойной хроматографии (2/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f = 0,63$ ) с получением соединения 1n.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 250, эксперимент: 250.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 12.

Соединение 1n (450 мг, 1,81 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (8,85 мл). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный раствор бикарбоната аммония (300 мл). Полученную смесь подвергали экстракции дихлорметаном (50 мл $\times$ 3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 1o.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 268, эксперимент: 268.

Стадия 13.

Соединение 1o (2,00 г, 7,47 ммоль), 2,4-диметоксибензиламин (1,87 г, 11,21 ммоль) и триэтиламин (2,27 г, 22,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 1p.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 399, эксперимент: 399.

Стадия 14.

Соединение 1p (3,50 г, 8,78 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (20 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли раствор гидроксида натрия (703 мг, 17,6 ммоль) в воде (20 мл). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость концентрировали для удаления органического растворителя, и pH водной фазы доводили до 7 с помощью разбавленного водного раствора хлористоводородной кислоты (1 M), и полученную смесь подвергали экстракции дихлорметаном (50 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (2/1, петролейный эфир/этилацетат,  $R_f=0,32$ ) с получением соединения 1q.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 315, эксперимент: 315.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,47 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Стадия 15.

Соединение 1q (350 мг, 1,11 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли гидроксид натрия (89,1 мг, 2,23 ммоль) и 1-(2-бромэтил)пирролидин (238 мг, 1,34 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (10 мл), и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл $\times$ 4). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (10/1, дихлорметан/метанол,  $R_f = 0,28$ ) с получением соединения 1r.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 412, эксперимент: 412.

Стадия 16.

Соединение 1r (190 мг, 462 мкмоль) добавляли к трифторуксусной кислоте (5 мл), и полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе трифторуксусной кислоты) с получением трифторацетата соединения 1s.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 262, эксперимент: 262.

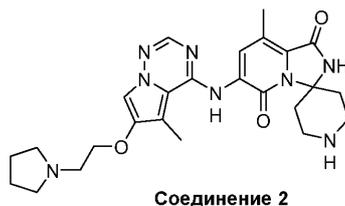
Стадия 17.

Соединение 1f (91,2 мг, 0,293 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (24,2 мг, 26,6 мкмоль) и карбонат цезия (217 мг, 0,666 ммоль) добавляли к раствору трифторацетата соединения 1s (100 мг, 0,266 ммоль) в безводном диоксане (5 мл). Полученную реакционную жидкость продували азотом три раза и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 1.

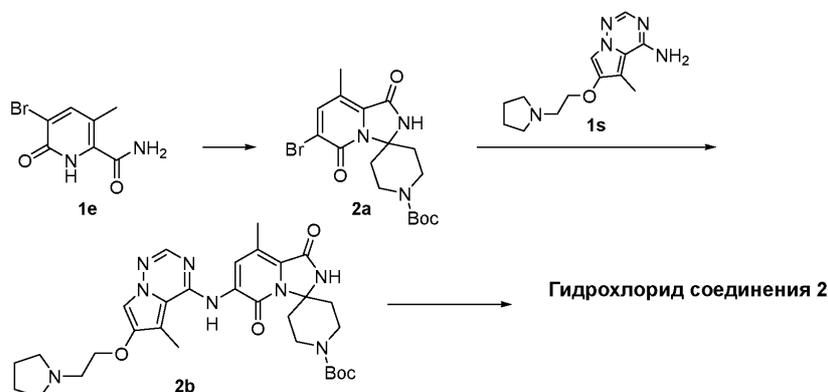
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 492, эксперимент: 492.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,35-4,34 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 6H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H).

Пример 2.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 1e (500 мг, 2,16 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (1,72 г, 8,66 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), и по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (106 мг, 1,08 ммоль, чистота: 98%) при перемешивании. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт добавляли к этилацетату (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2a.

МС-ИЭР,  $[M+Na]^+$ , расчет: 434 и 436, эксперимент: 434 и 436.

Стадия 2.

Трифторацетат соединения 1s (100 мг, 266 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (5 мл) и добавляли соединение 2a (157 мг, 293 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (24,4 мг, 26,6 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (30,8 мг, 53,3 мкмоль) и карбонат цезия (304 мг, 0,932 ммоль). Полученную реакционную жидкость продували азотом три раза, а затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10/1, дихлорметан/метанол,  $R_f=0,35$ ) и концентрировали для удаления элюента с получением тем самым соединения 2b.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 593, эксперимент: 593.

Стадия 3.

Соединение 2b (150 мг, 132 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл), и полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 2.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 493, эксперимент: 493.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,09 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,40-4,38 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,53-2,52 (m, 6H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H).

Пример 3.



Путь синтеза:



Стадия 1.

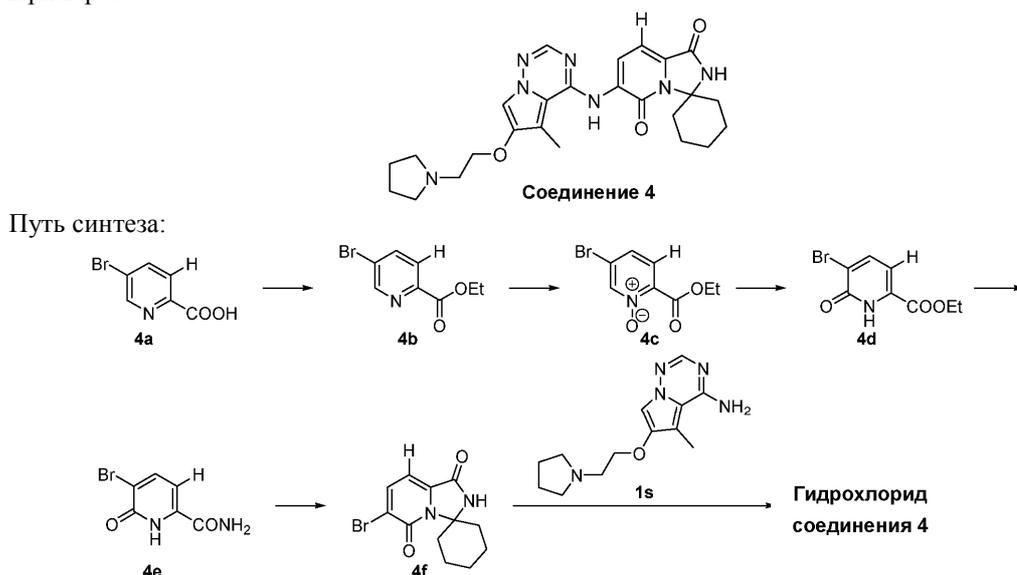
Гидрохлорид соединения 2 (40,0 мг, 75,6 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл) и дихлорметане

(2 мл), а затем добавляли водный раствор формальдегида (18,4 мг, 0,226 ммоль, чистота: 37%), уксусную кислоту (7,72 мг, 0,128 ммоль) и ацетат борогидрида натрия (sodium borohydride acetate) (64,1 мг, 0,302 моль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 3.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 507, эксперимент: 507.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,87-3,86 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,83 (s, 3H).

Пример 4.



Стадия 1.

Проводили со ссылкой на стадию 1 примера 1 с получением соединения 4b.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,98 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Гц, 1H), 4,48 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,44 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 2.

Проводили со ссылкой на стадию 2 примера 1 с получением соединения 4c.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,40 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Гц, 1H), 4,46 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,41 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 3.

Проводили со ссылкой на стадию 3 примера 1 с получением соединения 4d.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 246 и 248, эксперимент: 246 и 248.

Стадия 4.

Проводили со ссылкой на стадию 4 примера 1 с получением соединения 4e.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 217 и 219, эксперимент: 217 и 219.

Стадия 5.

Проводили со ссылкой на стадию 5 примера 1 с получением соединения 4f.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 297 и 299, эксперимент: 297 и 299.

Стадия 6.

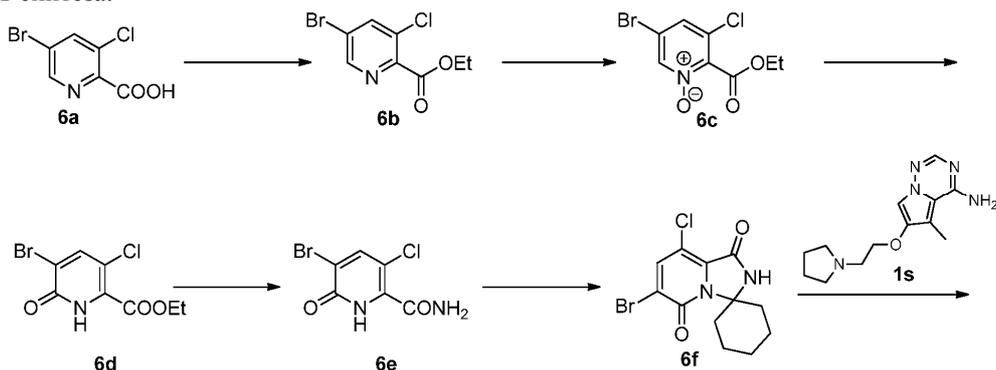
Трифторацетат соединения 1s (40,0 мг, 0,107 ммоль) растворяли в безводном диоксане (2 мл) и добавляли соединение 4f (35,2 мг, 0,117 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (9,76 мг, 10,7 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (12,3 мг, 21,3 мкмоль) и карбонат цезия (121 мг, 0,373 ммоль). Полученную реакционную жидкость продували азотом три раза, а затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (10/1, дихлорметан/метанол,  $R_f=0,32$ ), и полученный неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (с применением хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 4.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 478, эксперимент: 478.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,12 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,74-4,70 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,11-2,96 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H).



Путь синтеза:



Гидрохлорид соединения 6.

Стадия 1.

Проводили со ссылкой на стадию 1 примера 1 с получением соединения 6b.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 264 и 266, эксперимент: 264 и 266.

Стадия 2.

Проводили со ссылкой на стадию 2 примера 1 с получением соединения 6c.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 280 и 282, эксперимент: 280 и 282.

Стадия 3.

Проводили со ссылкой на стадию 3 примера 1 с получением соединения 6d.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 280 и 282, эксперимент: 280 и 282.

Стадия 4.

Проводили со ссылкой на стадию 4 примера 1 с получением соединения 6e.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 251 и 253, эксперимент: 251 и 253.

Стадия 5.

Проводили со ссылкой на стадию 5 примера 1 с получением соединения 6f.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 331 и 333, эксперимент: 331 и 333.

Стадия 6.

Проводили со ссылкой на стадию 6 примера 4 с получением гидрохлорида соединения 6.

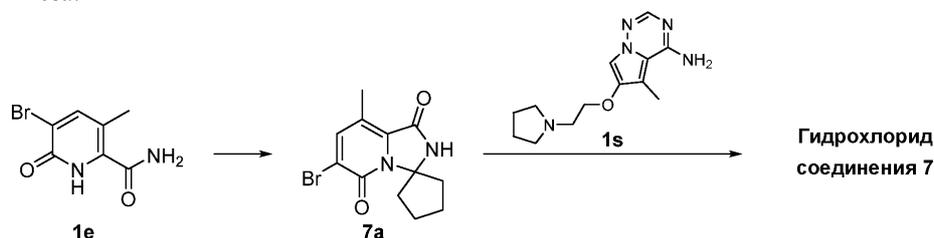
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 512, эксперимент: 512.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,71 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,80 (ушир. s, 1H), 8,18 (ушир. s, 1H), 7,87 (ушир. s, 1H), 4,37 (ушир. s, 2H), 3,66-3,65 (m, 4H), 3,12 (ушир. s, 2H), 2,91 (ушир. s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 5H), 1,26-1,21 (m, 1H).

Пример 7.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 1e (500 мг, 1,97 ммоль) и циклопентанон (664 мг, 7,89 ммоль) растворяли в безводном диоксане (6 мл), и к полученной реакционной жидкости по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (98,7 мг, 0,986 ммоль, чистота: 98%). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления части диоксана (примерно 3 мл), а затем фильтровали. К собранному отфильтрованному осадку добавляли н-гексан (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Отфильтрованный осадок сушили под вакуумом в течение 2 ч с получением соединения 7a.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 297 и 299, эксперимент: 297 и 299.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,93

(m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H).

Стадия 2.

Проводили со ссылкой на стадию 6 примера 4 с получением гидрохлорида соединения 7.

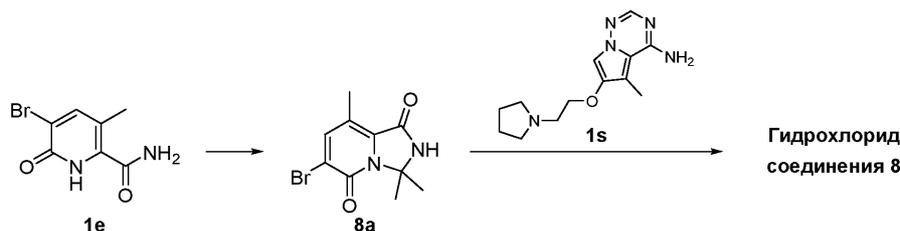
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 478, эксперимент: 478.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,17 (m, 2H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,14-2,13 (m, 3H), 2,00-1,93 (m, 5H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 1H).

Пример 8.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 1e (500 мг, 1,97 ммоль) и ацетон (458 мг, 7,89 ммоль) растворяли в безводном диоксане (6 мл), и по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (96,7 мг, 0,966 ммоль, чистота: 98%). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 6 ч. Затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана (примерно 3 мл), а затем фильтровали. Собранный отфильтрованный осадок промывали смешанным раствором петролейного эфира/этилацетата (10/1, 8 мл $\times$ 2), а затем сушили под вакуумом в течение 2 ч с получением соединения 8a.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 271 и 273, эксперимент: 271 и 273.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).

Стадия 2.

Проводили со ссылкой на стадию 6 примера 4 с получением гидрохлорида соединения 8.

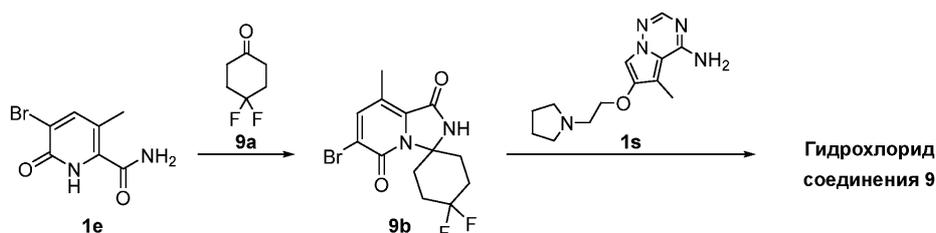
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 452, эксперимент: 452.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 6H).

Пример 9.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 1e (500 мг, 1,97 ммоль) и соединение 9a (1,06 г, 7,88 ммоль) растворяли в безводном диоксане (6 мл), и к полученной реакционной жидкости по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (98,7 мг, 0,985 ммоль, чистота: 98%). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 1,5 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления части диоксана (примерно 3 мл), а затем фильтровали. К собранному отфильтрованному осадку

добавляли н-гексан (12 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Отфильтрованный осадок сушили под вакуумом в течение 2 ч с получением соединения 9b.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 347 и 349, эксперимент: 347 и 349.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,17-3,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 4H), 1,61-1,64 (m, 2H).

Стадия 2.

Проводили со ссылкой на стадию 6 примера 4 с получением гидрохлорида соединения 9.

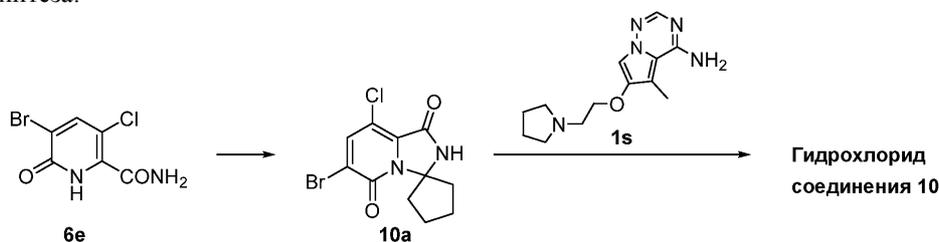
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 528, эксперимент: 528.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,27-3,10 (m, 4H), 2,43-2,41 (m, 6H), 2,18-2,16 (m, 4H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).

Пример 10.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 6e (1,50 г, 4,71 ммоль) и циклопентанон (1,59 г, 18,9 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), и концентрированную серную кислоту (462 мг, 4,71 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 16 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (10 мл) и этилацетат (15 мл $\times$ 4). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (1/1, петролейный эфир/этилацетат, Rf=0,31) и очищали с получением соединения 10a.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 317 и 319, эксперимент: 317 и 319.

Стадия 2.

Трифторацетат соединения 1s (230 мг, 613 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (5 мл) и добавляли соединение 10a (249 мг, 674 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (56,1 мг, 61,3 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (70,9 мг, 123 мкмоль) и карбонат цезия (699 мг, 2,14 ммоль). Полученную реакционную жидкость продували азотом три раза, а затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (10/1, дихлорметан/метанол, Rf=0,35) и очищали, после чего концентрировали для удаления элюента, и полученный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 10.

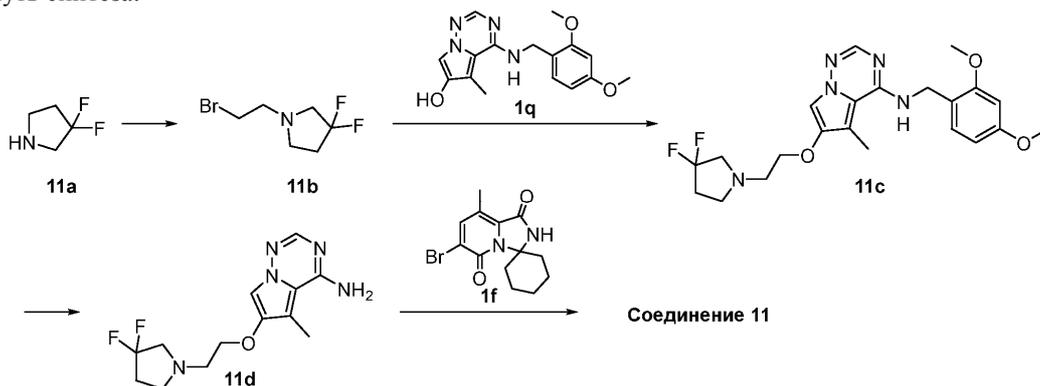
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 498, эксперимент: 498.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 4H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,03-1,83 (m, 8H), 1,75-1,74 (m, 2H).

Пример 11.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Гидрохлорид соединения 11a (500 мг, 3,48 ммоль) растворяли в 1,2-дибромэтано (5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (900 мг, 6,97 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакции реакционную жидкость разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×4). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (3:1, петролейный эфир/этилацетат, Rf=0,6) с получением соединения 11b.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,41 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,99 (t, J=13,3 Гц, 2H), 2,92 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,83 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,29 (tt, J=7,1, 14,5 Гц, 2H).

Стадия 2.

Соединение 11b (250 мг, 795 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл), а затем добавляли соединение 1q (187 мг, 875 мкмоль) и гидроксид натрия (63,6 мг, 1,59 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (50 мл) для разбавления, а затем подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (1:1, петролейный эфир/этилацетат, Rf=0,1) с получением соединения 11c.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 448, эксперимент: 448.

Стадия 3.

Соединение 11c (300 мг, 670 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3,0 мл), и полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 11d.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 298, эксперимент: 298.

Стадия 4.

Гидрохлорид соединения 11d (108 мг, 323 мкмоль) и соединение 1f (111 мг, 356 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (2 мл), а затем добавляли карбонат цезия (264 мг, 809 мкмоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (29,3 мг, 32,4 мкмоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 105°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и разделяли с помощью колоночной хроматографии (10:1, дихлорметан/метанол, Rf=0,3) с получением неочищенного соединения. К неочищенному продукту добавляли метанол (5 мл), и полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали метанолом (2 мл×2) и сушили с получением соединения 11.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 528, эксперимент: 528.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,09 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,06-2,92 (m, 4H), 2,89-2,77 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 6H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 1H).

Пример 12.





дили до 9 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, после чего подвергали экстракции этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 13с в виде желтого масла. Полученный неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,84-2,77 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,66 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Стадия 3.

Соединение 1q (200 мг, 636 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл), а затем добавляли соединение 13с (134 мг, 700 мкмоль) и гидроксид натрия (50,9 мг, 1,27 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (50 мл) для разбавления, после чего подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13d в виде желтого твердого вещества. Полученный неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 426, эксперимент: 426.

Стадия 4.

Соединение 13d (300 мг, 670 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл), и полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 13е.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 276, эксперимент: 276.

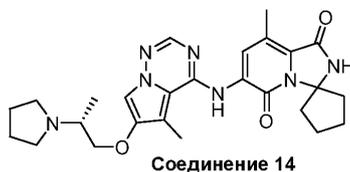
Стадия 5.

Гидрохлорид соединения 13е (76,0 мг, 244 мкмоль) и соединение 7а (72,4 мг, 244 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (3 мл), а затем добавляли карбонат цезия (159 мг, 487 мкмоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (22,1 мг, 24,4 мкмоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 105°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли воду (50 мл) для разбавления, после чего подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 13. Гидрохлорид соединения 13 растворяли в дихлорметане (30 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (10:1, дихлорметан/метанол, R<sub>f</sub>=0,3) с получением соединения 13.

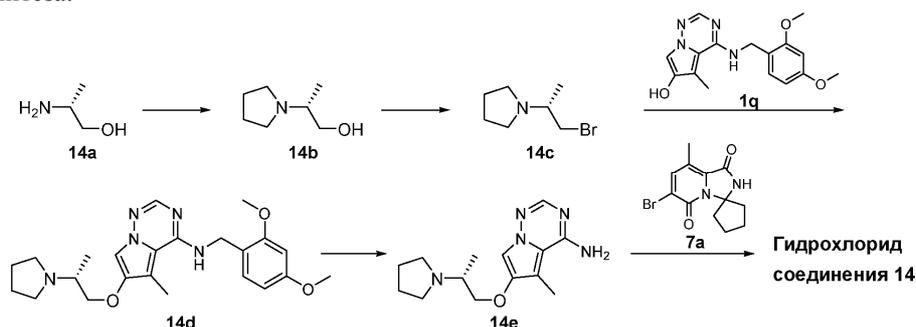
МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 492, эксперимент: 492.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,87-8,77 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 4,71-4,53 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 1H), 3,67-3,37 (m, 3H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,65-2,52 (m, 6H), 2,22-2,04 (m, 6H), 1,97-1,76 (m, 5H), 1,55-1,33 (m, 3H).

Пример 14.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 14а (2,00 г, 26,6 ммоль) и 1,4-дибромбутан (5,75 г, 26,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), а затем добавляли карбонат калия (7,36 г, 53,26 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную жидкость фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (250 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната калия (75 мл×1). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции дихлорметаном (75 мл×9). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14b.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 130, эксперимент: 130.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,63-3,58 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,90 (ушир. s, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,06 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Стадия 2.

Соединение 14b (2,48 г, 19,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл). Реакционную жидкость охлаждали до 0°C, а затем добавляли трифенилфосфин (7,55 г, 28,8 ммоль) и тетрабромметан (8,28 г, 25,0 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную жидкость перемешивали при 15°C в течение 12 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (150 мл) для разбавления, после чего подвергали экстракции дихлорметаном (100 мл×3), и собирали органическую фазу. pH водной фазы доводили до 9 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, после чего подвергали экстракции этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14c. Полученный неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3.

Соединение 1q (250 мг, 795 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл), а затем добавляли соединение 14c (229 мг, 1,19 ммоль) и гидроксид натрия (63,6 мг, 1,59 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл), pH доводили до 3 с помощью 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты, а затем промывали дихлорметаном (50 мл×3). pH полученной смеси доводили до 11 с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия, после чего подвергали экстракции дихлорметаном (60 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (150 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14d. Полученный неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 426, эксперимент: 426.

Стадия 4.

Соединение 14d (430 мг, 1,01 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (15 мл), и полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 14e. МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 276, эксперимент: 276.

Стадия 5

Гидрохлорид соединения 14e (80,0 мг, 206 мкмоль) и соединение 7a (61,2 мг, 206 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (6 мл), а затем добавляли карбонат цезия (168 мг, 515 мкмоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (18,7 мг, 20,6 мкмоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 95°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (10:1, дихлорметан/метанол,  $R_f=0,25$ ) с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводо-

родной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 14.

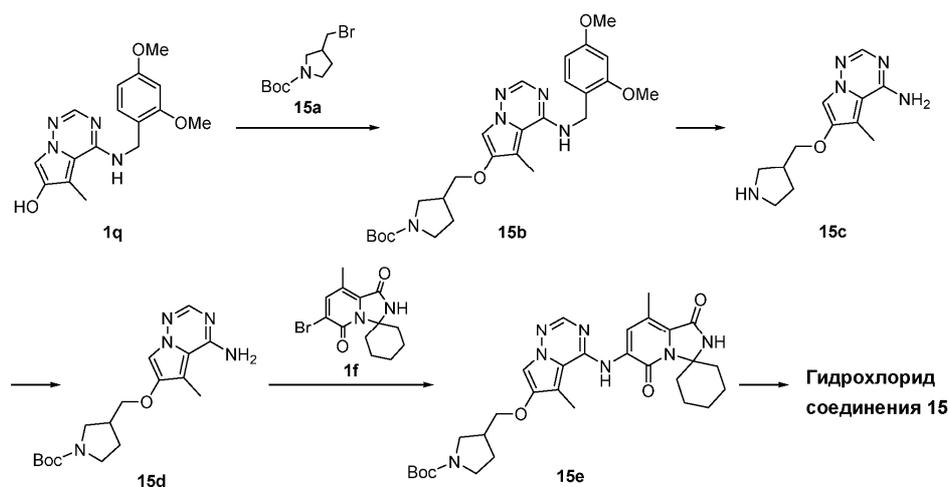
МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 492, эксперимент: 492.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,76-7,68 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 3H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 5H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,89-1,77 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 3H).

Пример 15.



Путь синтеза:



Стадия 1.

Соединение 1q (357 мг, 1,14 ммоль) и соединение 15a (300 мг, 1,14 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли гидроксид натрия (136 мг, 3,41 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (60 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали водой (200 мл×1) и насыщенным солевым раствором (200 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (2/1, петroleйный эфир/этилацетат, R<sub>f</sub>=0,45) с получением соединения 15b.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 498, эксперимент: 498.

Стадия 2.

Соединение 15b (255 мг, 0,509 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (20 мл). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата соединения 15c.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 248, эксперимент: 248.

Стадия 3.

Трифторацетат соединения 15c (200 мг, 0,554 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (3 мл), и к полученной реакционной жидкости добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (121 мг, 0,554 ммоль) и триэтиламин (224 мг, 2,21 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции дихлорметаном (60 мл×4). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (200 мл×1) и насыщенным солевым раствором (200 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (нейтральные условия) с получением соединения 15d.

МС-ИЭР,  $[M+H]^+$ , расчет: 348, эксперимент: 348.

Стадия 4.

Соединения 15d (40 мг, 0,115 ммоль) и 1f (40,5 мг, 0,125 ммоль) растворяли в безводном диоксане (3 мл), и к полученной реакционной жидкости в атмосфере азота добавляли карбонат цезия (102 мг, 0,313 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (9,45 мг, 10,4 мкмоль). Полученную реакционную

жидкость перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную жидкость концентрировали, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии (20:1, дихлорметан/метанол, Rf=0,35) с получением соединения 15e.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 578, эксперимент: 578.

Стадия 5.

Соединение 15e (68,0 мг, 0,113 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (3 мл) и добавляли раствор хлористоводородной кислоты в метаноле (4,23 мл, 4 М, 16,9 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали, и остаток перемешивали в метаноле (30 мл) в течение 1 ч, фильтровали и промывали метанолом (10 мл×2). Отфильтрованный осадок перемешивали в метаноле (30 мл) в течение 1 ч, фильтровали и промывали метанолом (10 мл×2). Отфильтрованный осадок собирали и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения 15.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 478, эксперимент: 478.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 8,99 (ушир. s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 6H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 7H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 1H).

Пример 16.



Путь синтеза:



Гидрохлорид соединения 15 (30 мг, 0,049 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (3 мл) и добавляли водный раствор формальдегида (6,39 мг, 78,7 мкмоль, чистота: 37%) и цианоборогидрид натрия (6,60 мг, 0,105 ммоль). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 10°C в течение 1 ч. К реакционной жидкости добавляли воду (20 мл) для гашения реакции, а затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола, фильтровали и промывали метанолом (3 мл×2). Полученный неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (система на основе хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида соединения 16.

МС-ИЭР, [M+H]<sup>+</sup>, расчет: 492, эксперимент: 492.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,65-10,43 (m, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 4,14-3,99 (m, 2H), 3,79-3,42 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 4H), 2,86-2,81 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 6H), 2,30-1,84 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 1H).

Анализ активности *in vitro*.

1. Оценка *in vitro* ингибирующей активности соединений, раскрытых в настоящем изобретении, в отношении протеинкиназы MNK2.

Цель эксперимента: исследовать ингибирующую активность указанных соединений в отношении протеинкиназы MNK2.

Экспериментальные материалы: аналитический буфер: 8 мМ 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота, 0,2 мМ этилендиаминтетраацетат динатрия, 0,01% полиоксиэтиленлауриловый эфир, 5% глицерин, 0,1% (3-меркаптоэтанол и 1 мг бычьего сывороточного альбумина).

Ход эксперимента: анализы ингибирующей активности в отношении протеинкиназы Mnk2 проводили с применением системы KinaseProfiler™ от Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited. Серийно разведенные растворы ДМСО, содержавшие соединения, подвергаемые испытанию (3-кратное серийное разведение, начиная с 10 мкМ), протеинкиназу MNK2 (ч) и 0,33 мг/мл основного белка миеллина добавляли к свежеприготовленному буферу (pH 7,0), а затем перемешивали до однородного состояния. Реакцию инициировали путем добавления смеси <sup>33</sup>P-АТФ (интенсивность радиоактивности: 10 мкКи/мкл) и 10 мМ ацетата магния. После того как полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 40 мин, реакцию останавливали путем добавления фосфорной кислоты для разбавления до концентрации 0,5%. 10 мкл Реакционного раствора фильтровали с применением фильтра из стекловолна P30 filtermat, а затем указанный фильтр промывали четыре раза 0,425% фосфорной кислотой каждый раз в течение 4 мин с последующим однократным промыванием метанолом. После сушки определяли интенсивность радиоактивности с применением метода связывания на фильтрах.

Ингибирующую активность указанных соединений в отношении протеинкиназы выражали в процентах активности остаточной протеинкиназы относительно пустого субстрата (только ДМСО). Пакет программного обеспечения Prism4 (GraphPad) применяли для расчета значений IC<sub>50</sub> и аппроксимации кривых.

Таблица 1

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединений согласно примерам, раскрытым в настоящем изобретении, в отношении протеинкиназы MNK2

№ соединения	$IC_{50}$ (нМ) в отношении MNK2
Соединение 1 (гидрохлорид)	22
Соединение 2 (гидрохлорид)	63
Соединение 3 (гидрохлорид)	39
Соединение 4 (гидрохлорид)	25
Соединение 5 (гидрохлорид)	26
Соединение 6 (гидрохлорид)	21
Соединение 7 (гидрохлорид)	17
Соединение 8 (гидрохлорид)	33
Соединение 9 (гидрохлорид)	30
Соединение 10 (гидрохлорид)	8
Соединение 11	28
Соединение 12	17
Соединение 13	14
Соединение 15 (гидрохлорид)	28
Соединение 16 (гидрохлорид)	27

Вывод эксперимента: все соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрируют превосходную ингибирующую активность в отношении протеинкиназы MNK2.

2. Оценка *in vitro* ингибирующей активности соединения, раскрытого в настоящем изобретении, в отношении протеинкиназы MNK1.

Цель эксперимента: исследовать ингибирующую активность указанного соединения в отношении протеинкиназы MNK1.

Экспериментальные материалы: аналитический буфер: 20 мМ 4-гидроксиэтилпиперазинэтансульфоная кислота (pH 7,5), 10 мМ хлорид магния, 1 мМ этиленгликоль-бис-(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота, 0,02% полиоксиэтиленлауриловый эфир, 0,02 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 0,1 мМ ванадат натрия, 2 мМ дитиотреитол и 1% ДМСО. Ход эксперимента: анализы ингибирующей активности в отношении протеинкиназы Mnk1 проводили с применением системы профилирования киназ HotSpot от Reaction Biology Corp. Субстрат добавляли к свежеприготовленному буферу с последующим добавлением MNK1 (ч). Полученную смесь перемешивали до однородного состояния. Серийно разведенный раствор ДМСО, содержащий соединения, подвергаемые испытанию (3-кратное серийное разведение, начиная с 3 мкМ), добавляли с помощью Echo550, а затем добавляли  $^{33}P$ -АТФ (конечная интенсивность радиоактивности: 0,01 мкКи/мкл) для иницирования реакции. Полученную смесь предварительно выдерживали при комнатной температуре в течение 120 мин. Полученный реакционный раствор фильтровали с применением бумаги для ионообменной хроматографии P81 (Whatman #3698-915), которую затем промывали 0,75% фосфорной кислотой. Измеряли концентрацию радиоактивного фосфорилированного субстрата, оставшегося на фильтровальной бумаге.

Ингибирующую активность указанного соединения в отношении протеинкиназы выражали в процентах активности остаточной протеинкиназы относительно пустого субстрата (только ДМСО). Пакет программного обеспечения Prism4 (GraphPad) применяли для расчета значения  $IC_{50}$  и аппроксимации кривой.

Таблица 2

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединения согласно примеру, раскрытому в настоящем изобретении, в отношении протеинкиназы MNK1

№ соединения	$IC_{50}$ (нМ) в отношении MNK1
Соединение 1 (гидрохлорид)	54,65

Вывод эксперимента: соединение, раскрытое в настоящем изобретении, демонстрирует превосход-

ную ингибирующую активность в отношении протеинкиназы MNK1.

3. Оценка *in vitro* ингибирующей активности соединений, раскрытых в настоящем изобретении, в отношении фосфорилирования eIF4E.

Цель эксперимента: исследовать ингибирование ( $IC_{50}$ ) указанных соединений в отношении фосфорилирования eIF4E для штамма клеток HCT116.

Экспериментальные материалы: клетки HCT116 (ATCC), среда RPM11640 (Life Technology), фетальная бычья сыворотка (Hyclone), двойные антитела (пенициллин, стрептомицин) (Millipore), фосфатный буфер (Corning), 384-луночный планшет для клеток (PerkinElmer) и набор для анализа p-eIF4E (Ser209) AlphaLISA® SureFire® Ultra™ (PerkinElmer).

Ход эксперимента: клетки HCT116 расщепляли для получения клеточной суспензии, которую затем высевали в 96-луночный планшет. Затем указанный планшет для клеток помещали в инкубатор для выдерживания в течение ночи. Соединения разбавляли до соответствующих концентраций и добавляли в указанный планшет для клеток, и полученную смесь выдерживали в течение 3 ч. Далее указанные клетки лизировали с применением лизирующего буфера, и лизат переносили в 384-луночный планшет.

Обеспечивали свежеприготовленный в соответствии с инструкциями указанного набора смешанный рецептор, добавляли его в 384-луночный планшет, и полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем обеспечивали свежеприготовленный в соответствии с инструкциями указанного набора смешанный донор, добавляли его в 384-луночный планшет, и полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы считывали на EnVision с применением стандартной программы AlphaLISA, кривые аппроксимировали с помощью GraphPad Prism, и рассчитывали значения  $IC_{50}$ .

Таблица 3

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединений согласно примерам, раскрытым в настоящем изобретении, в отношении фосфорилирования eIF4E

№ соединения	$IC_{50}$ в отношении p-eIF4E для штамма клеток HCT116 (нМ)
Соединение 1 (гидрохлорид)	3,46
Соединение 4 (гидрохлорид)	14
Соединение 5 (гидрохлорид)	9,5
Соединение 6 (гидрохлорид)	0,66
Соединение 7 (гидрохлорид)	6,5
Соединение 8 (гидрохлорид)	24
Соединение 9 (гидрохлорид)	12
Соединение 10 (гидрохлорид)	3,1
Соединение 11	18,9
Соединение 12	8,6
Соединение 13	10,5
Соединение 16 (гидрохлорид)	2,8

Вывод эксперимента: все соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрируют превосходящую ингибирующую активность в отношении фосфорилирования eIF4E. 4. Фармакокинетическая оценка соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

Цель эксперимента: исследовать фармакокинетические параметры указанных соединений на мышах CD-1.

Экспериментальные материалы: мыши CD-1 (самцы, возраст 7-9 недель, Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.).

Ход эксперимента: фармакокинетические характеристики указанных соединений после внутривенной инъекции и перорального введения грызуну исследовали по стандартной схеме, и каждое из соединений-кандидатов в экспериментах готовили в виде прозрачного раствора или однородной суспензии и вводили мышам внутривенно и внутрижелудочно один раз. Переносимой средой в случае внутривенной инъекции и перорального введения был 10% водный раствор гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина или физиологический раствор. Для указанного проекта использовали четырех самцов мышей C57BL/6. Двум мышам делали внутривенную инъекцию в дозе 0,5 мг/кг, и отбирали образцы плазмы за 0 ч (до введения)

и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч (после введения); других двух мышей подвергали внутрижелудочному введению в дозе 2 мг/кг, и отбирали образцы плазмы за 0 ч (до введения) и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч (после введения). Образцы цельной крови отбирали в течение 24 ч, и каждый из них центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отделяли с получением образца плазмы, и для осаждения белка добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт, объем которого в 420 раз превышал объем образца плазмы. Полученную смесь перемешивали на вортексе при 800 об/мин в течение 10 мин, а затем 1 мкл надосадочной жидкости отбирали для ввода в хроматограф. Концентрации в плазме количественно анализировали с помощью метода ЖХ-МС/МС, и рассчитывали фармакокинетические параметры, такие как пиковая концентрация ( $C_{max}$ ), клиренс (CL), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), распределение в тканях ( $V_{dss}$ ), площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени ( $AUC_{0-last}$ ) и биодоступность (F).

Таблица 4

Фармакокинетические результаты для соединений  
согласно примерам, раскрытым в настоящем изобретении, у мышей

№ соединения	Пиковая концентрация $C_{max}$ (нМ)	Клиренс CL (мл/мин/кг)	Распределение в тканях $V_{dss}$ (л/кг)	Период полувыведения $T_{1/2}$ (п/о, ч)	Площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени $AUC_{0-last}$ п/о (нМ.ч)	Биодоступность F (%)
Соединение 1 (гидрохлорид)	35,9	33,3	14,1	н/о	956	32,5
Соединение 7 (гидрохлорид)	131	--	--	3,2	1386	--
Соединение 11	104	21,8	2,53	12,1	405	14,2

н/о: не определено (параметры корреляции не могут быть рассчитаны, поскольку фаза выведения не может быть определена);

--: не обнаружено.

Вывод эксперимента: соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрируют относительно хорошее всасывание у мышей CD-1.

5. Эксперимент по оценке эффективности *in vivo* соединения, раскрытого в настоящем изобретении, в отношении опухоли из привитых мыши клеток СТ-26.

Цель эксперимента: определить эффективность *in vivo* соединения в отношении опухоли из привитых мыши клеток СТ-26.

Экспериментальные материалы: клетки СТ-26, среда RPMI-1640, содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки, и мыши (самки, Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.).

Ход эксперимента: клетки СТ-26 культивировали в среде RPMI-1640, содержавшей 10% фетальной бычьей сыворотки, в инкубаторе при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Опухолевые клетки пересевали и, после того как была достигнута соответствующая концентрация и указанные опухолевые клетки стали находиться в фазе логарифмического роста, указанные опухолевые клетки собирали, подсчитывали, а затем ресуспендировали в DPBS (фосфатно-буферном растворе) и концентрацию клеточной суспензии доводили до 3×10<sup>6</sup>/мл для инокуляции.

Создание опухоли из привитых мыши клеток рака толстой кишки: клетки собирали, и их концентрацию доводили до 3×10<sup>6</sup> клеток/мл (их ресуспендировали в DPBS с получением клеточной суспензии), и 0,1 мл опухолевых клеток вводили путем подкожной инъекции в правую сторону спины мышей в стерильных условиях, и каждой мыши инокулировали 3×10<sup>5</sup> клеток. После того как опухоль вырастала до определенного размера, измеряли длину (a) и ширину (b) указанной опухоли с помощью цифрового штангенциркуля, и рассчитывали объем опухоли (TV), при этом формула расчета выглядит следующим образом:  $TV = a \times b^2 / 2$ .

Инокуляция опухолевых клеток СТ-26: в день инокуляции животных разделяли на группы (по 8 животных в каждой) в соответствии с массой тела и по отдельности подвергали введению лекарственного средства, и день инокуляции рассматривали как D0. Когда размер опухоли достигал примерно 60 мм<sup>3</sup>, животных в группах антител разделяли на группы в соответствии с размером опухоли и массой

тела. Массу тела и размер опухоли животных измеряли три раза в неделю в ходе эксперимента, тогда как клинические симптомы животных наблюдали и регистрировали ежедневно, и для каждого введения приводили ссылку на массу тела животного, измеренную последней. Ингибирующее действие указанного соединения на опухоль из привитых клеток рака толстой кишки у мышей определяли после 21-дневного лечения в дозе 30 мг/кг 1 р/сут (один раз в сутки), 90 мг/кг 1 р/сут (один раз в сутки) и 200 мг/кг 1 р/сут (один раз в сутки), и конкретная информация приведена в табл. 5 ниже. Показателем оценки противоопухолевой активности является относительная скорость опухолевой пролиферации T/C (%); если T/C > 40%, это свидетельствует о неэффективности лекарственного средства, а если T/C (%) ≤ 40%, и P < 0,05 после статистической обработки, лекарственное средство считается эффективным. Формула расчета T/C (%) выглядит следующим образом:  $T/C (\%) = (T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$ .  $T_{RTV}$  представляет собой относительный объем опухоли в группе лечения, и  $C_{rtv}$  представляет собой относительный объем опухоли в группе отрицательного контроля;  $TGI (\%)^a = (1 - \text{средний объем опухоли на конец введения в группе лечения} / \text{средний объем опухоли на конец обработки в группе контроля, в которой вводили переносящую среду}) \times 100\%$ .

Таблица 5

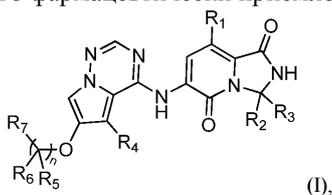
Противоопухолевая эффективность *in vivo* соединения согласно примеру, раскрытому в настоящем изобретении, на модели опухоли из привитых клеток СТ-26

Соединение	Доза введения	TGI %	T/C %
Соединение 12	30 мг/кг, 1 р/сут	63,57	36,43
Соединение 12	90 мг/кг, 1 р/сут	68,89	31,11
Соединение 12	200 мг/кг, 1 р/сут	68,51	33,31

Вывод эксперимента: соединение, раскрытое в настоящем изобретении, оказывает значительное влияние на ингибирование опухоли из привитых клеток рака толстой кишки у мышей.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где  $R_1$  представляет собой H, F, Cl, Br или  $C_{1-3}$  алкил;

каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, где указанный  $C_{1-3}$  алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br и I; или

$R_2$  и  $R_3$  совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют циклопентил, циклогексил или пиперидинил, где указанные циклопентил, циклогексил и пиперидинил необязательно замещены 1, 2 или 3  $R_a$ ;

каждый  $R_a$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br или  $C_{1-3}$  алкил;

$R_4$  представляет собой H, F, Cl, Br или  $C_{1-3}$  алкил;

каждый из  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $C_{1-3}$  алкил;

$R_7$  представляет собой пирролидинил, где указанный пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3  $R_b$ ;

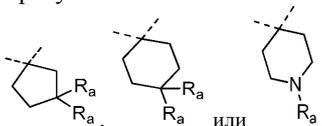
каждый  $R_b$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $C_{1-3}$  алкил, где указанный  $C_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br и I;

n составляет 1 или 2.

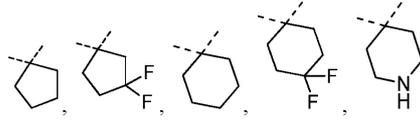
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где каждый  $R_a$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br,  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ .

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H,  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ .

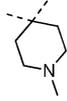
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где  $R_2$  и  $R_3$  совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют



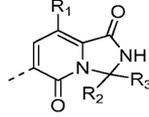
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где  $R_2$  и  $R_3$  совместно с присоединенным к ним атомом углерода образуют



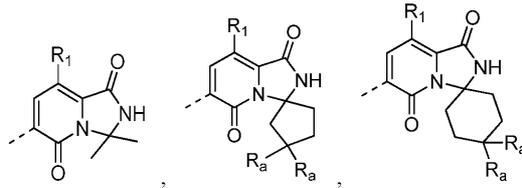
или



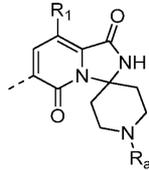
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 3, где структурный элемент



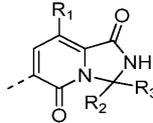
представляет собой



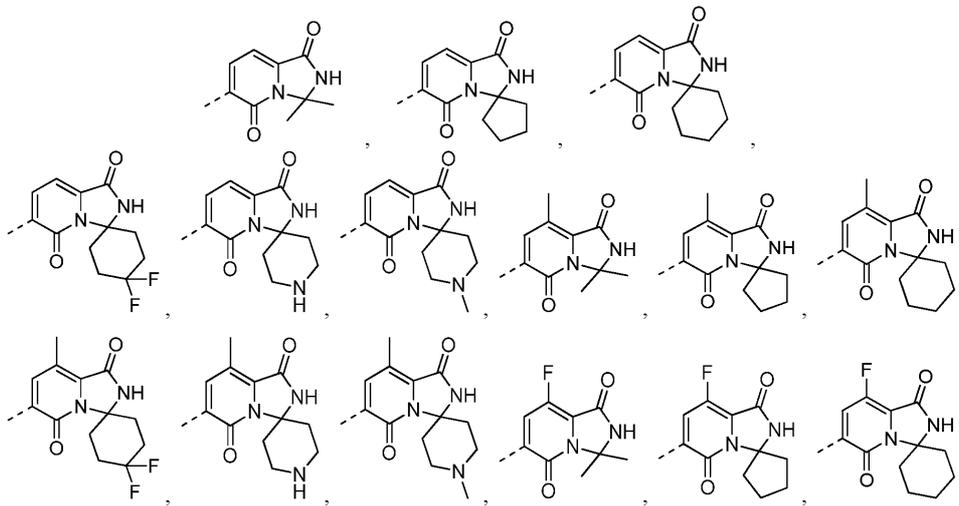
или

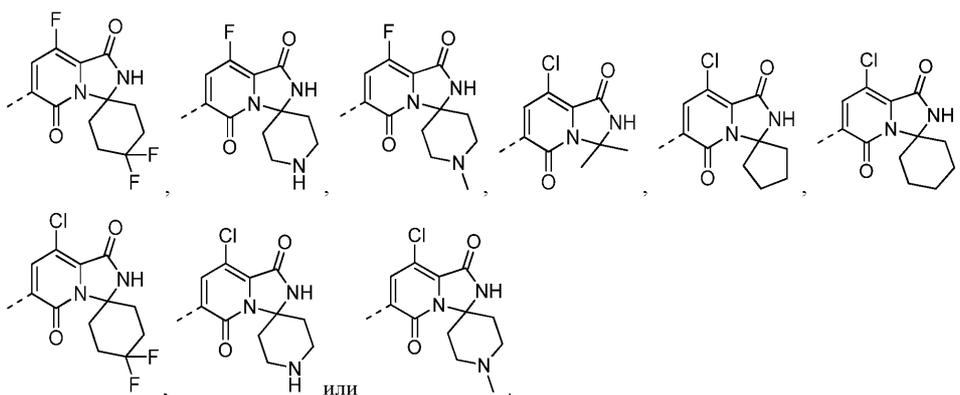


7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где структурный элемент

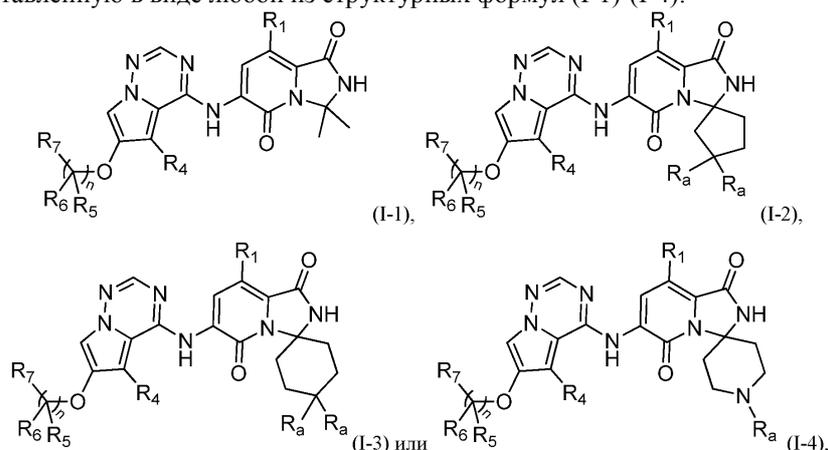


представляет собой



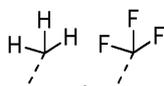


8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанное соединение имеет структуру, представленную в виде любой из структурных формул (I-1)-(I-4):



где  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_a$  и  $n$  являются такими, как определено в п.1.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где каждый  $R_b$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I,



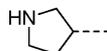
или



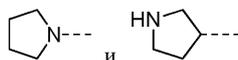
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 8 и 9, где  $R_7$  представляет собой



или

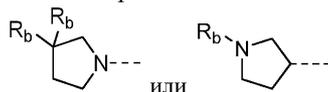


при этом

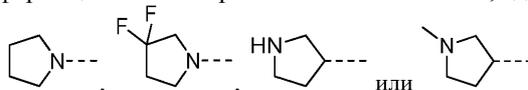


необязательно замещены 1 или 2  $R_b$ .

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где  $R_7$  представляет собой

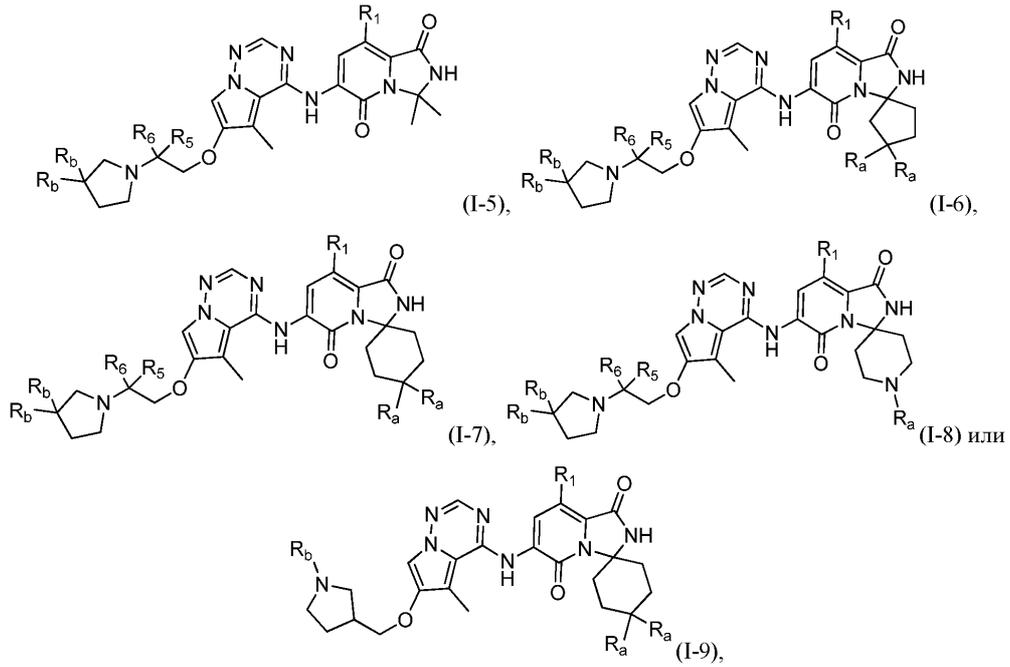


12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где  $R_7$  представляет собой



13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 8, где  $R_4$  представляет собой H или  $-CH_3$ .

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где указанное соединение имеет структуру, представленную в виде любой из структурных формул (I-5)-(I-9):



где  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_a$  и  $R_b$  являются такими, как определено в п.8.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 8 или 14, где  $R_1$  представляет собой H, F, Cl или



16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 8 или 14, где каждый из  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляет собой H или



17. Соединение формулы, приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль:

