

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045833

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.29

(21) Номер заявки
202193062

(22) Дата подачи заявки
2020.05.07

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ КАК ИНГИБИТОР КИНАЗЫ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910379104.0

(32) 2019.05.08

(33) CN

(43) 2022.07.31

(86) PCT/CN2020/089067

(87) WO 2020/224626 2020.11.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТИК МЕДИЦИНЕС, ИНК. (CN)

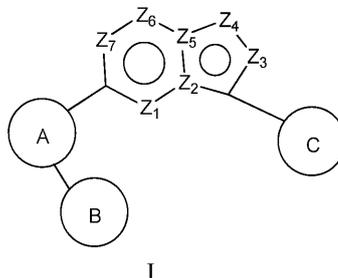
(72) Изобретатель:
Ли Цзюнь, Нью Чэншань, Лян Апэн, У
Юйшен (CN)

(74) Представитель:
Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л. (RU)

(56) CN-A-107207514
CN-A-102596957
CN-A-104619708
WO-A1-2020114499
CN-A-111171019

KATAYAMA, Ryohei et al. "The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models" Nature Communications, Vol. 10, No. 1., 09 August 2019 (2019-08-09), pp. 1-12

(57) Предложено соединение, представленное формулой I, или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение. Соединение формулы I может быть применено как ингибитор киназы, как лекарственное средство для лечения ROS1, NTRK, ALK и прочих заболеваний, опосредованных киназой.



B1

045833

045833

B1

Область техники

Данное изобретение относится к технической области медицины, в частности, к соединению, используемому в качестве ингибитора киназы, способу его получения и использованию для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных киназой, таких как ROS1, NTRK, ALK и т.д.

Уровень техники

Семейство тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) относится к трансмембранным рецепторным тирозинкиназам (RTK), которые участвуют в регуляции роста и поддержания функций синапсов, формировании и развитии памяти, а также защите нейронов от повреждений и т.д. в нервной системе млекопитающих. Киназа TRK - это своего рода рецептор фактора роста нерва. Ее семейство состоит из тропомиозин-родственной киназы А (TRKA), тропомиозин-родственной киназы В (TRK В) и тропомиозин-родственной киназы С (TRK С), которые являются высокомолекулярными и кодируются генами NTRK 1, NTRK 2 и NTRK 3, соответственно. Полная киназа TRK состоит из внеклеточного домена, трансмембранного домена и внутриклеточного домена. Как и другие RTK, внеклеточный домен киназы TRK связывается с соответствующими лигандами для образования димера, который может вызывать аутофосфорилирование внутриклеточного домена киназы TRK, чтобы активировать его киназную активность и дополнительно активировать нисходящий путь передачи сигнала. Киназа TRK влияет на пролиферацию, дифференцировку, метаболизм и апоптоз клеток через нисходящие пути, такие как Ras/MAPK, PI3K/AKT и PLC γ . Когда ген NTRK является слитым или мутированным, внеклеточный рецептор изменяется или устраняется (Greco, A. et al, Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 6118; Oncogene 1998, 16, 809), но слитый или мутированный белок TRK находится в состоянии высокоактивированной киназной активности без связывания лиганда, что может непрерывно активировать нисходящий путь передачи сигнала, вызывая нарушение регуляции нисходящего сигнального пути киназы TRK, индуцируя пролиферацию клеток и способствуя возникновению и развитию опухоли. Слияние генов NTRK происходит при различных плотных опухолях у взрослых и детей, включая рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого, папиллярный рак щитовидной железы, шпичеподобную меланому, глиому, различные саркомы и т.д. В распространенных формах рака, таких как немелкоклеточный рак легкого и рак толстой и прямой кишки, частота слияния гена NTRK ниже, примерно 1-3%, но при некоторых редких формах рака, таких как инфантильная фибросаркома и секреторный рак молочной железы, частота слияния гена NTRK может достигать более 90%. Самый первый слитый белок TPM3-TRKA был обнаружен в клетках рака толстой кишки. Позже у клинических пациентов с различными опухолями, такими как рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, папиллярный рак щитовидной железы, шпичеподобная меланома, глиома и т.д. было обнаружено больше типов слитых белков NTRK, таких как CD74-NTRKA, MPRIP-NTEKA, QKI-NTRKB, ETV6-NTRKC, VTB1-NTRKC и т.д. Таким образом, в последние годы слитый белок NTRK стал эффективной противораковой мишенью, которой уделяют повышенное внимание в ходе исследований и разработки противораковых препаратов. По мере дальнейшего понимания функций киназы TRK, в последние годы было обнаружено больше типов слитых белков TRK и типов мутаций (Russo, M. et al. Cancer Discovery, 2016, 6, 36; Drilon, A. et al, Annals of Oncology, 2016, 27, 920), поэтому имеется необходимость безотлагательной разработки новых ингибиторов NTRK с более высокой активностью и более широким клиническим эффектом, позволяющих решить проблемы лечения опухолей, вызванные слиянием или мутацией этого белка NTRK.

ROS1 (онкоген 1 с-ros рецепторной киназы) представляет собой тирозиновую протеинкиназу, кодируемую в организме человека протоонкогеном ROS1. Он расположен на хромосоме 6q22. 1 и относится к гену тирозинкиназы рецептора инсулина. Он состоит из активной области внутриклеточной тирозинкиназы, трансмембранной области и внеклеточной области, и кодирует химерный белок с тирозинкиназной активностью. Базовая структура состоит из внеклеточной N-концевой области связывания лиганда (аминокислота 1-1861), трансмембранной области (аминокислоты 1862-1882) и внутриклеточной C-концевой области активной тирозинкиназы (аминокислоты 1883-2347), состоящей из 464 аминокислот. Когда ген ROS1 перестраивается, внеклеточная область теряется, а трансмембранная область и внутриклеточная область тирозинкиназы сохраняются. Сайты перестройки встречаются, в основном, в экзонах 32-36 гена ROS1. Мутация гена ROS1 встречается, в основном, у пациентов с раком легких, и доля таких пациентов составляет 1-2%. В случаях немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) ген ROS1 в основном сливается с SLC34A2 и CD74 и непрерывно активирует область тирозинкиназы ROS1 и нисходящие пути передачи сигналов JAK/STAT, PI3K/AKT, RAS/MAPK, вызывая, таким образом, возникновение опухоли. В большом количестве литературных источников и клинической практикой доказано, что заболевания, вызванные избыточной активацией ROS1, особенно рак, можно лечить путем ингибирования активности мутированного гена ROS1 киназы. В настоящее время на рынке представлены ЛС кризотиниб и энтротиниб, предназначенные для лечения ROS1-позитивного немелкоклеточного рака легкого, причем оба они относятся к первому поколению низкомолекулярных ингибиторов ROS1. Однако во время лечения кризотинибом или энтротинибом резистентность к лекарственным средствам и прогрессирование заболевания наступают примерно через 15 месяцев. Среди пациентов с лекарственной резистентностью наиболее распространенной мутацией, устойчивой к лекарственным средствам, является мутация фронта раство-

рителя, такая как G2032R. Для пациентов с лекарственной резистентностью терапевтические препараты в настоящее время на рынке отсутствуют. Соответственно, имеется настоятельная необходимость разработать для клинического лечения новые ингибиторы против ROS1, особенно новые ингибиторы ROS1, которые устойчивы к ингибиторам ROS1 первого поколения, таким как кризотиниб или энротиниб.

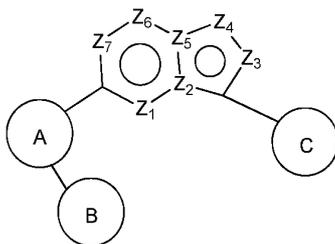
У 2-5% пациентов немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) представляет собой перестройки киназы анапластической лимфомы (ALK), рецепторной протеинтирозинфосфокиназы в надсемействе рецепторов инсулина. Сначала ALK была обнаружена в форме активированного слитого онкогена в анапластической крупноклеточной лимфоме, а затем, в ходе дальнейших исследований, обнаружили слитую форму ALK при различных раковых заболеваниях, включая системную дисплазию, воспалительную миофибробластную карциному, немелкоклеточный рак легкого и т.д. Мутация и аномальная активность ALK при различных раковых заболеваниях сделали ее мишенью лекарственного средства для лечения ALK-положительных раковых заболеваний. В настоящее время на рынке имеется множество ингибиторов ALK-киназы. При клиническом применении этих лекарственных средств у пациентов появляются мутации лекарственной резистентности. Если возникает G1202R и другие мутации лекарственной резистентности, эти ЛС теряют свою эффективность.

В последние годы, с дальнейшим пониманием роли ROS1, NTRK, ALK и других киназ, а также с увеличением числа клинических пациентов с лекарственной резистентностью, имеется настоятельная необходимость разработать новые ингибиторы тирозинкиназы с более высокой активностью и более широким клиническим эффектом, чтобы разрешить проблемы лечения опухолей, вызванных слиянием или мутацией ROS1, NTRK, ALK и других киназ.

Сущность изобретения

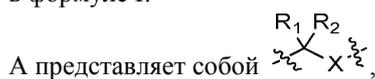
Данное изобретение предлагает новый эффективный ингибитор киназ широкого спектра действия, способный одновременно воздействовать на канцерогенные белки, такие как NTRK, ALK и/или ROS1.

Согласно первому объекту настоящего изобретения предложено соединение, представленное формулой I, или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



I

в формуле I:



где X независимо выбран из группы, состоящей из NR₆, O, CR₁R₂, S, S(O) или S(O)₂;

В выбрано из группы, состоящей из моноциклического ароматического углеводорода, бициклического ароматического углеводорода, моноциклического гетероароматического углеводорода или бициклического гетероароматического углеводорода, в котором H на любом атоме углерода В может быть замещен следующими заместителями: галоген, гидроксильная группа, аминогруппа, цианогруппа, ацил, сложный эфир, алкил, циклоалкил, алкиламино, алкокси, циклоалкокси, арил, гетероарил, монозамещенный или полизамещенный алкил, монозамещенный или полизамещенный алкокси, монозамещенный или полизамещенный циклоалкил, монозамещенный или полизамещенный циклоалкокси, монозамещенный или полизамещенный арил, монозамещенный или полизамещенный гетероарил; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксильной группы, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

C независимо представляет собой или , где Y независимо выбран из группы, состоящей из O, NR_A или CR₁R₂, представляет Z-образную или E-образную структуру;

где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксильной группы, ацила, сложного эфира, алкила, алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила, мо-

нозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила, монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксила, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила; или R_1 и R_2 вместе с присоединенным к ним атомом С образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, азациклоалкан, оксациклоалкан или тиоциклоалкан; где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, ацила, сложного эфира, сульфонила и сульфинила;

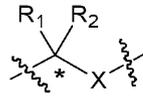
R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, аминогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

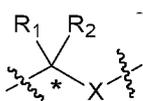
или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом С образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, азациклоалкан, оксациклоалкан или тиоциклоалкан или оксо (=O); или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, азациклоалкан, оксациклоалкан или тиоциклоалкан; или R_3 сливается с Y для образования замещенного или незамещенного 3-7-членного циклоалкана, азациклоалкана, оксациклоалкана или тиоциклоалкана; где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, ацила, сложного эфира, сульфонила и сульфинила;

$Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ и Z_7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, CR_5 и NR_6 ;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксила, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

R_6 и R_A каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксила, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила.

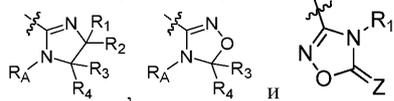
В другом предпочтительном варианте осуществления А представляет собой , где * обозначает хиральный центр; R_1, R_2 и X представляют собой то, что указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления А представляет собой , где * обозначает конфигурацию R, R_1, R_2 и X представляют собой то, что указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления X представляет собой NH или O.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_1 и R_2 представляют собой независимо каждый H, алкил, галогеналкил или циклоалкил.

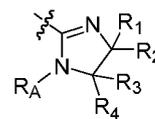
В другом предпочтительном варианте осуществления С выбран из группы, состоящей из



где

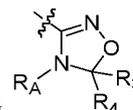
Z представляет собой O;

R₁, R₂, R₃, R₄ и R_A представляют собой то, что указано выше.



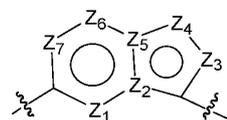
В другом предпочтительном варианте осуществления С представляет собой

R₁, R₂, R₃, R₄ и R_A представляют собой то, что указано выше, или R₁ и R₄ слиты вместе с атомами С, присоединенными к ним для образования замещенного или незамещенного 3-7-членного циклоалкана, азациклоалкана, оксациклоалкана или тиоциклоалкана, где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, ацила, сложного эфира, сульфонила и сульфинила.

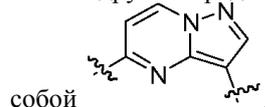


В другом предпочтительном варианте осуществления С представляет собой

R₃, R₄ и R_A представляют собой то, что указано выше, или R₃ и R₄ слиты вместе с атомами С, присоединенными к ним для образования замещенного или незамещенного 3-7-членного циклоалкана, азациклоалкана, оксациклоалкана или тиоциклоалкана, где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, ацила, сложного эфира, сульфонила и сульфинила.



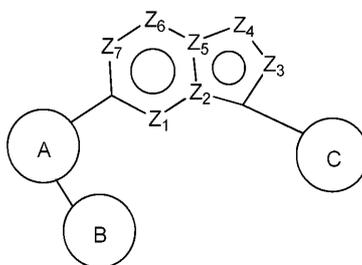
В другом предпочтительном варианте осуществления фрагмент



собой

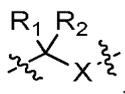
представляет

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение, представленное формулой I, или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



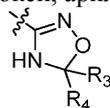
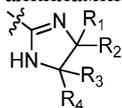
I

в формуле I:



A представляет собой NR_6 , O, CR₁R₂, S, S(O) или S(O)₂; где X представляет собой

необязательно выбран из группы, состоящей из моноциклического ароматического углеводорода, бициклического ароматического углеводорода, моноциклического гетероароматического углеводорода и бициклического гетероароматического углеводорода, где H на любом атоме углерода B может быть замещен следующими заместителями: галоген, гидроксил, аминогруппа, цианогруппа, сложный эфир, алкил, галогеналкил, алкиламино, алкокси, арил или гетероарил;



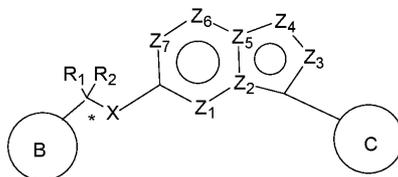
С выбран из NR_6 или CR_1R_2 , где R₁, R₂, R₃, R₄ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксила, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила, монозамещенного или полизамещенного гетероарила; заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенно-

го или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила, R_1 и R_2 , R_2 и R_3 , R_3 и R_4 или R_1 и R_4 могут быть соединены с образованием 3-7-членного циклоалкана, азациклоалкана, оксациклоалкана или тиоциклоалкана;

$Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ и Z_7 каждый независимо выбран из N, CR_5 или NR_6 ;

R_5 и R_6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное соединение или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



II

в формуле II:

* обозначает хиральный центр;

X выбран из NR_6 , O, CR_1R_2 , S, S(O) или S(O)₂;

R_1 и R_2 являются разными и независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, алкила и галогеналкила;

R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила и монозамещенного или полизамещенного алкила, при этом заместитель монозамещенного или полизамещенного алкила независимо выбран из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

B, C, $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ и Z_7 представляют собой то, что указано выше.

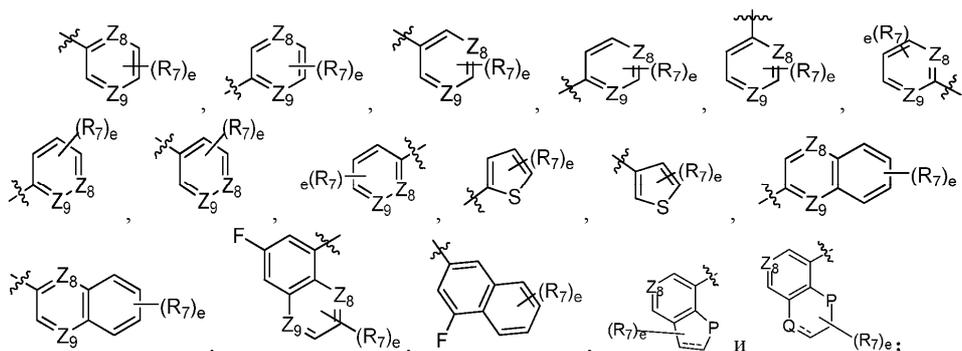
В другом предпочтительном варианте осуществления все из Z_1, Z_4 и Z_5 представляют собой N.

В другом предпочтительном варианте осуществления все из Z_2, Z_4 и Z_6 представляют собой N.

В другом предпочтительном варианте осуществления все из Z_2, Z_3, Z_4 и Z_6 представляют собой N.

В другом предпочтительном варианте осуществления все из Z_3, Z_6 и Z_7 представляют собой CR_5 , где R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксид, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила; предпочтительно R_5 представляет собой H или галоген.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное соединение или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где B независимо выбран из группы, состоящей из



где --- является одинарной связью или двойной связью;
 Z_8 и Z_9 каждый независимо выбран из CR_{11} или N;
 P независимо выбран из O, NH или S;

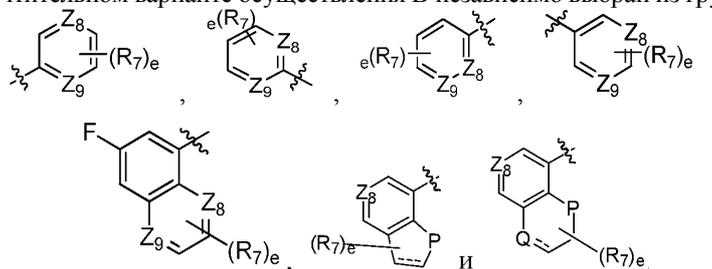
когда --- является двойной связью, Q независимо выбран из CR_{11} или N; когда --- является одинарной связью, Q независимо выбран из O, S, $\text{CR}_{11}\text{R}_{12}$ или NH;

R_7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, алкокси, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, гидрокси, галогена, аминогруппы, цианогруппы, ацила, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

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

В другом предпочтительном варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из



где Z_8 и Z_9 каждый независимо выбран из CR_{11} или N;

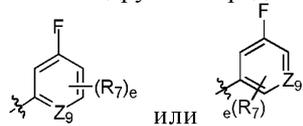
R_7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, циклоалкила, алкокси, арила, гетероарила, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, ацила, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арила и гетероарила;

R_{11} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, гидрокси, галогена, аминогруппы, цианогруппы, ацила, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

e представляет собой 0, 1 или 2;

P, Q и --- представляют собой то, что указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления В независимо представляет собой



или --- , где Z_9 представляет собой CR_{11} или N;

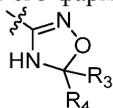
каждый R_7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, циано-

группы, гидроксиды, ацилы, сложные эфиры, алкилы, циклоалкилы, алкокси, арилы, гетероарилы, монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арилы и монозамещенного или полизамещенного гетероарила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила, монозамещенного или полизамещенного алкокси, монозамещенного или полизамещенного циклоалкила, монозамещенного или полизамещенного арилы и монозамещенного или полизамещенного гетероарила независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, ацилы, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси, галогеналкокси, арилы и гетероарила;

каждый R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксиды, галогена, аминогруппы, цианогруппы, ацилы, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

e представляет собой 0, 1 или 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное соединение или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное

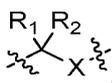


соединение, где C представляет собой C , где R_3 и R_4 представляют собой то, что указано выше.

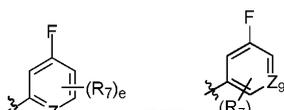
В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, ацилы, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, монозамещенного или полизамещенного алкила и монозамещенного или полизамещенного циклоалкила; такие заместители монозамещенного или полизамещенного алкила и монозамещенного или полизамещенного циклоалкила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, ацилы, сложного эфира, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси и галогеналкокси.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с атомом C, присоединенным к ним, образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, азициклоалкан, оксациклоалкан или оксо (=O); где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, ацилы, сложного эфира, сульфонилы и сульфинилы.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение, представленное формулой I, или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение имеют одну или несколько характеристик, выбранных из группы, состоящей из:



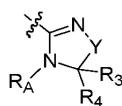
A представляет собой C , где X является NH или O; R_1 и R_2 каждый независимо является H, алкилом или галогеналкилом;



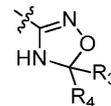
В независимо представляет собой C или N ; каждый R_7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксиды, ацилы, алкила, циклоалкила, алкокси, монозамещенного или полизамещенного алкила и монозамещенного или полизамещенного алкокси; необязательно, такой заместитель монозамещенного или полизамещенного алкила и монозамещенного или полизамещенного алкокси независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксиды, галогена, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

e представляет собой 0, 1 или 2;

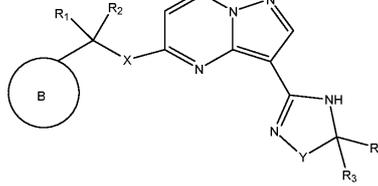


C независимо представляет собой C , предпочтительно C является C , где Y выбран из группы, состоящей из O и CR_1R_2 ; R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, монозамещенного или полизамещенного алкила, фенила, пиридила, монозамещенного или полизамещенного фенила и монозамещенного или полизамещенного пиридила; или R_3 и R_4 вместе с атомом C, присоединенным к ним, образуют замещенный или незамещенный 3-8-членный циклоалкил или гетероцикл, при этом замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, сложного эфира и сульфонилы;



$Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ и Z_7 каждый независимо представляет собой N или CR_5 , где R_5 выбран из группы, состоящей из H и галогена.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение по формуле I или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение имеет структуру, показанную в формуле III:



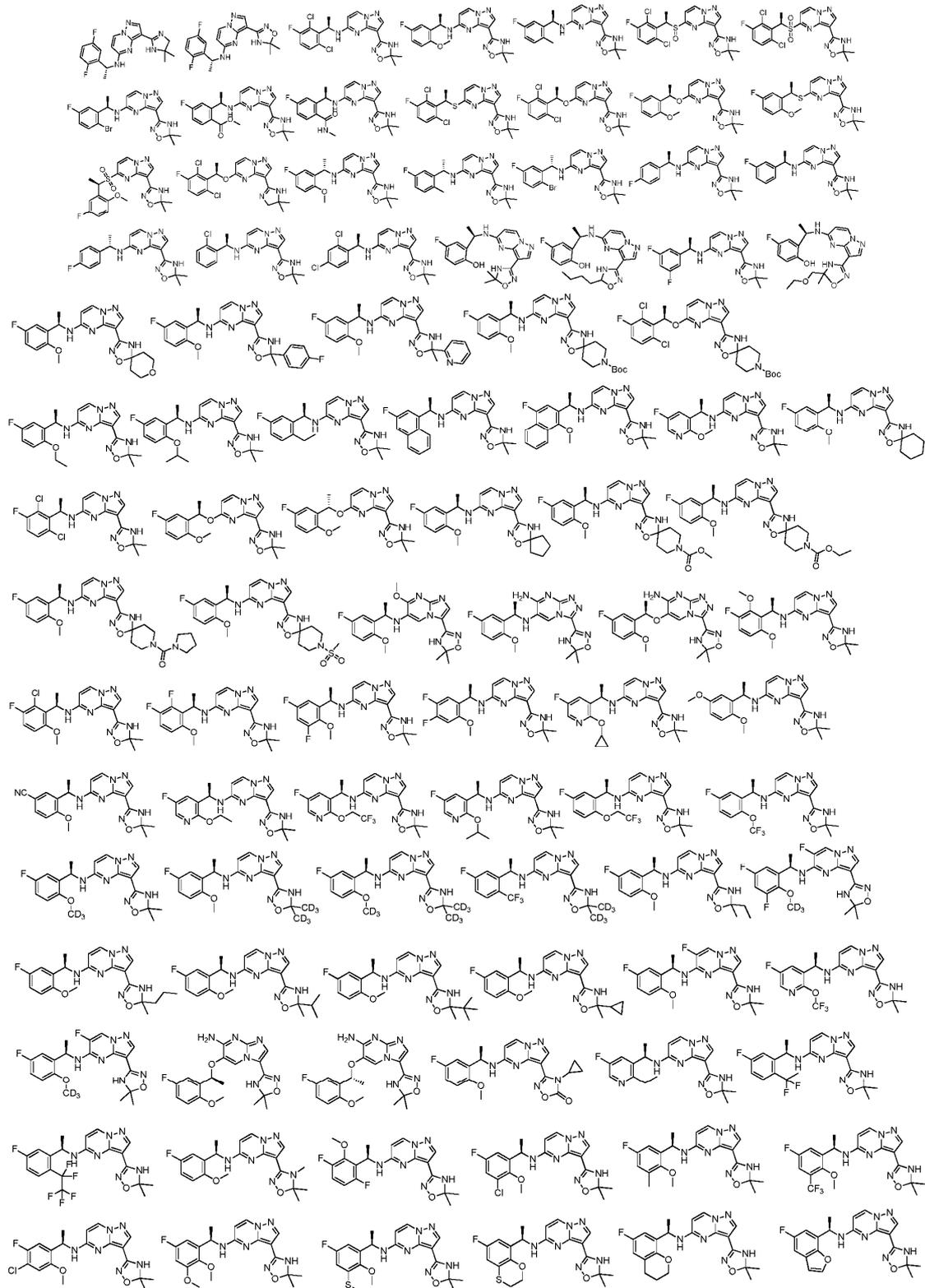
III

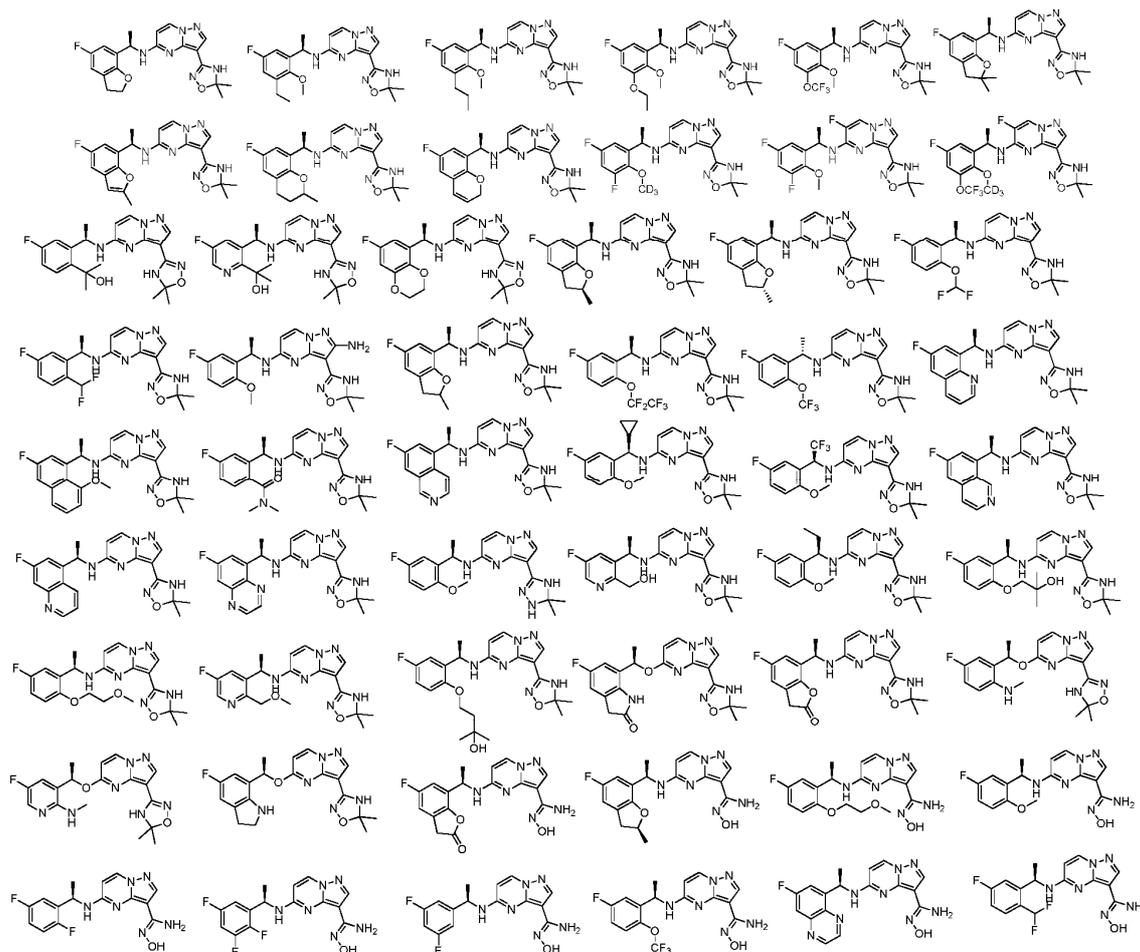
где

B, X, Y, R_1, R_2, R_3 и R_4 представляют собой то, что указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления A, B, C, $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ и Z_7 представляют собой конкретную группу, соответствующую каждому конкретному соединению в примере.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное соединение или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где соединение, представленное формулой I, необязательно выбрано из следующих соединений:





В другом предпочтительном варианте осуществления соединение, представленное формулой I, выбрано из соединения, показанного в примере настоящего изобретения.

Во втором объекте настоящего изобретения предложена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I, где такая фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль неорганической кислоты или соль органической кислоты, где соль неорганической кислоты выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидриодата, сульфата, бисульфата, нитрата, фосфата и кислого фосфата; соль органической кислоты выбрана из формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, пирувата, гидроксиацетата, оксалата, малоната, fumarата, малеата, лактата, малата, цитрата, тартрата, метансульфоната, этансульфоната, гидроксиэтансульфоната, бензолсульфоната, салицилата, пикрата, глутамата, аскорбата, камфората, сульфоната камфоры.

В третьем объекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по первому объекту или его таутомера, или его мезомера, его рацемата и смеси его мезомера и рацемата, или его энантиомера, его диастереомера и смеси его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или его дейтерированного соединения, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей.

В четвертом объекте настоящего изобретения предложено использование соединения по первому аспекту, или его таутомера, или мезомера, рацемата и смеси мезомера и рацемата, или его энантиомера, диастереомера и смеси энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или его дейтерированного соединения, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное формулой I, для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с патологическими характеристиками, опосредованными ROS1, NTRK и ALK, и т.д.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевания, связанные с патологическими характеристиками, опосредованными ROS1, NTRK и ALK и т.д., включают в себя рак, саркому и боль.

В другом предпочтительном варианте осуществления рак представляет собой любое заболевание из рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака легких, рака желудка, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака мозга, рака кожи, рака полости рта, рака простаты, рака костей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака печени, рака фаллопиевой трубы, опухоли брюшины, меланомы, глиомы, глиобластомы, рака головы и шеи, нефромы сосцевидного отростка, лейкемии, лимфомы, миеломы и опухоли щитовидной железы.

Фармацевтическая композиция, предложенная в данном изобретении, может быть изготовлена в виде лекарственной формы, подходящей для применения. Эти лекарственные формы включают в себя те, которые подходят для перорального, ректального, местного, интраорального и другого непарентерального введения (например, подкожного, внутримышечного, внутривенного и т.д.).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена, количественно определена и введена в соответствии с техническими условиями практической медицины. "Эффективное количество" соединения для введения зависит от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, пациент, подлежащий лечению, причина такого состояния, цель лекарственного средства и способ его введения.

Подробное описание изобретения

После обширной и глубокой проработки изобретатель настоящего изобретения неожиданно обнаружил новое соединение, обладающее превосходной ингибирующей активностью против ROS1, NTRK и ALK и их лекарственно-устойчивых мутаций, особенно против лекарственно-устойчивых мутаций, и обладающее лучшими фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, а также более низкими токсическими и побочными эффектами. Это соединение имеет потенциал для разработки эффективного лекарственного средства для пациентов с лекарственной устойчивостью, что крайне необходимо в клинической практике.

Термины

Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке (включая описание и формулу изобретения), имеют приведенные ниже определения.

"Алкил" относится к одновалентной линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, состоящей только из атомов углерода и водорода. "Алкил" предпочтительно представляет собой алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, то есть алкил C₁-C₆, более предпочтительно, алкил C₁-C₄. Примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, амил, n-гексил, октил и додецил и т.д. В настоящем изобретении также предполагается, что алкил включает в себя дейтерированный алкил, примеры которого включают в себя, но не ограничиваются ими, CD₃, CD₂CD₃ и CD₂CD₂CD₃.

"Алкокси" относится к формуле -OR или -R'-OR, где R представляет собой алкил, как определено в данном описании, а R' представляет собой алкилен. Примеры алкокси включают в себя, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, -CH₂O-CH₃, -CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂CH₃ и т.п.

"Галоген (гало)" относится к заместителю фтор, хлор, бром или йод.

"Галогеналкил" относится к алкилу, как определено в данном документе, в котором один или несколько атомов водорода заменены одинаковыми или разными галогенами. Указанный "галогеналкил" предпочтительно представляет собой галогенированный алкил C₁-C₆, более предпочтительно - галогенированный алкил C₁-C₄. Примеры галогенированного алкила включают в себя -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ и перфторалкил (например, -CF₃, -CF₂CF₃) и т.д.

"Галогеналкокси" относится к формуле -OR, где R представляет собой галогенированный алкил, как определено в данном документе. Примеры галогеналкокси включают в себя, но не ограничиваются ими, трифторметокси, дифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси и т.д.

"Циклоалкил" относится к одновалентной насыщенной карбоциклической группе, состоящей из моно- или бициклического кольца, имеющего в кольце 3-12 (C₃-C₁₂), предпочтительно 3-10 (C₃-C₁₀), более предпочтительно 3-6 (C₃-C₆) атомов. Циклоалкил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой гидроксил, алкил, алкокси, галоген, галогеналкил, аминогруппу, моноалкиламино или диалкиламино. Примеры циклоалкила включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и т.д.

"Циклоалкокси" относится к формуле -OR, где R представляет собой циклоалкил, как определено в данном документе. Примеры циклоалкилокси включают в себя циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси и т.д.

"Ацил" относится к формуле -C(O)R, где R представляет собой алкил или алкиламино, как определено в данном документе. "Ацил" предпочтительно представляет собой -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₆ алкил, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, более предпочтительно -C(O)C₁-C₃ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₃ алкил, -C(O)N(C₁-C₃ алкил)₂, примеры ацила включают в себя ацетил, n-пропионил, изо-пропионил, n-бутирил, изобутирил, трет-бутирил, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ и -C(O)N(CH₃)₂, и т.д.

"Алкиламино" относится к формуле -NRaRb, где Ra и Rb являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой H или алкил, как определено в данном документе.

Сложный эфир относится к формуле -C(O)OR, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе. Сложный эфир предпочтительно представляет собой -C(O)OC₁-C₆ алкил, более предпочтительно -C(O)OC₁-C₄ алкил, примеры сложного эфира включают в себя -C(O)OMe, -C(O)OEt и -C(O)O-C(CH₃)₃, и т.д.

Сульфонил относится к формуле -S(O)₂-R, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе. Сульфонил предпочтительно представляет собой -S(O)₂-C₁-C₆ алкил, иллюстративно со-

держит $-S(O)_2-Me$ и $-S(O)_2-Et$, и т.д.

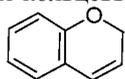
Сульфинил относится к формуле $-SO-R$, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе. Сульфинил предпочтительно представляет собой $-SO-C_1-C_6$ алкил, иллюстративно содержит $-SO-Me$ и $-SO-Et$, и т.д.

"Алкилтио" относится к формуле $-SRa$, где R представляет собой H или алкил, как определено в данном документе.

"Циклоалкиламино" относится к формуле $-NRaRb$, где Ra представляет собой H, алкил, как определено в данном документе, или циклоалкил, как определено в данном документе, а Rb представляет собой циклоалкил, как определено в данном документе; или Ra и Rb вместе с атомами N, присоединенными к ним, образуют 3-6-членную N-содержащую гетероциклическую группу, такую как тетрагидропирролил.

"Гетероциклил" относится к полностью насыщенной или частично ненасыщенной циклической группе (включая, но не ограничиваясь, например, 3-7-членную моноциклическую, 6-11-членную бициклическую или 8-16-членную трициклическую систему), в которой по крайней мере один гетероатом присутствует в кольце, имеющем по меньшей мере один атом углерода. Каждое гетероциклическое кольцо, содержащее гетероатом, имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода или серы, где атомы азота или серы могут быть окисленными или атомы азота могут быть кватернизованными. Гетероциклоалкил означает полностью насыщенный гетероциклил. Гетероциклил может быть присоединен к остатку любого гетероатома или атому углерода кольца или кольцевой молекулы. Типичные моноциклические гетероциклилы включают в себя, но не ограничиваются ими, азетидинил, пирролидинил, оксетанил, пиразолинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофурил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролидинил, гексагидроазепинил, 4-пиперидон, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинилсульфоксид, тиоморфолинилсульфон, 1,3-диоксан и тетрагидро-1,1-диокситиенил и др. Полициклический гетероциклил включает в себя спиро, конденсированные и мостиковые гетероциклилы. Участвующие спиро, конденсированные и мостиковые гетероциклилы необязательно связаны с другими группами одинарной связью или дополнительно конденсированы с другими циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом посредством любых двух или более атомов кольца.

"Арил" относится к ароматическим циклическим углеводородным группам с 1-5 кольцами, особенно моноциклическим и бициклическим группам. Любое ароматическое кольцо, имеющее два или более ароматических кольца (бициклическое и т.д.), причем такие ароматические кольца арила могут быть связаны одинарной связью (такой как бифенил) или конденсированы (такие как нафталин, антрацен и др.). Арил предпочтительно представляет собой C_6-C_{12} арил и относится к ароматической циклической углеводородной группе, содержащей 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов углерода. Примеры арила (особенно моноциклических и бициклических групп) включают в себя, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил или нафтил. Арил может быть конденсирован с гетероциклическими группами через одинарную связь или любые два соседних кольцевых атома C, например: бензотетрагидрофуранил, бензо-



тетрагидропиранил, бензодиоксанил и т.д.

"Гетероарил" относится к моноциклическому, бициклическому или трициклическому ароматическому кольцу, содержащему от 5 до 12 кольцевых атомов (5-12-членному), и содержащему, по меньшей мере, 1 (например, 1, 2 или 3) кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C. Должно быть очевидно, что точка соединения гетероарила должна быть расположена на гетероароматическом кольце. Гетероарил предпочтительно имеет 5-8 кольцевых атомов (5-8-членный), более предпочтительно 5-6 кольцевых атомов (5-6-членный). Примеры гетероарила включают в себя, но не ограничиваются ими, имидазолил, аоксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пирозинил, тиенил, фуранил, пиранил, пиридинил, пирролил, пирозолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиопиранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензопиранил, индолил, изоиндолил, триазолил, триазинил, хиноксалинил, пуринил, хиназолинил, хиназинил, нафтиридинил, птерридинил, карбазолил, азепинил, диазепинил и акридинил и т.д.

"Полизамещенный" означает замещенный двумя или более заместителями.

В данном изобретении, если не указано иное, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил и другие группы включают в себя замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил и т.д., такими заместителями, как (но не ограничиваясь ими) галоген, гидроксил, цианогруппа, ацил, сульфонил, сложный эфир, сульфинил, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, ацил, сложный эфир и т.д.

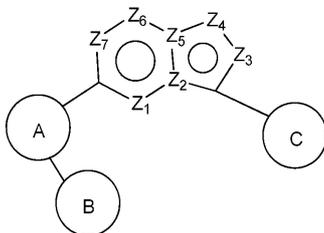
"Дейтерированное соединение" относится к соединению, полученному заменой в соединении одного атома водорода (H) или нескольких атомов водорода (H) атомами дейтерия (D).

Активный ингредиент

Используемые в данном документе термины "соединение по данному изобретению" или "активные

ингредиенты по данному изобретению" применяются как взаимозаменяемые и относятся к соединению формулы I, или его таутомеру, или мезомеру, рацемату и смеси мезомера и рацемата, или его энантиомеру, диастереомеру и смеси энантиомера и диастереомера, или их фармацевтически приемлемой соли или его дейтерированному соединению.

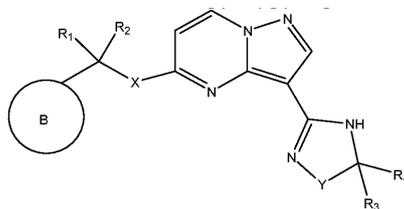
Соединение по формуле I или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение имеет следующую структуру:



I

где A, B, C, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ и Z₇ представляют собой то, что указано выше.

Предпочтительно, соединение по формуле I или его таутомер, или его мезомер, его рацемат и смесь его мезомера и рацемата, или его энантиомер, его диастереомер и смесь его энантиомера и диастереомера, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где B, X, Y, R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой то, что указано выше.

Соль, которую может образовывать соединение по настоящему изобретению, также входит в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что соединение по настоящему изобретению включает в себя его соль. Используемый в данном документе термин "соль" относится к соли, образованной в форме кислой или основной из неорганических или органических кислоты и основания. Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению содержит фрагмент основания, который включает в себя, но не ограничивается ими, пиридин или имидазол, когда он содержит фрагмент кислоты, который включает в себя, но не ограничивается этим, карбоновую кислоту. Цвиттер-ион, который может образовывать "внутреннюю соль", включен в объем термина "соль". Фармацевтически приемлемая (т.е. нетоксичная, физиологически приемлемая) соль является предпочтительной, хотя другие соли также полезны и могут быть использованы, например, на этапах разделения или очистки процесса получения. Соединение по настоящему изобретению может образовывать соль, например, соединение I вступает в реакцию с определенным количеством (например, эквивалентным количеством) кислоты или основания и осаждается в среде или лиофилизируется в водном растворе.

Фрагмент основания, содержащийся в соединениях по настоящему изобретению, включает в себя, но не ограничивается ими, амины или кольца пиридина или имидазола, которые могут образовывать соль с органической или неорганической кислотой. Типовые кислоты, которые могут образовывать соли, включают в себя гидрохлорид, гидробромид, гидройодат, сульфат, бисульфат, нитрат, фосфат и кислый фосфат; соль органической кислоты выбрана из формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, пирувата, гидроксиацетата, оксалата, малоната, фумарата, малеата, лактата, малата, цитрата, тартрата, метансульфоната, этансульфоната, гидроксиэтансульфоната, бензолсульфоната, салицилата, пикрата, глутамата, аскорбата, камфората, сульфоната камфоры и др.

Кислотные фрагменты, которые могут содержаться в некоторых соединениях по настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, карбоновые кислоты, которые могут образовывать соли с различными органическими или неорганическими основаниями. Соль, образованная типовым основанием, включает в себя соль аммония, соль щелочного металла (такого как натрий, литий и калий), соль щелочноземельного металла (такого как кальций и магний) и соль, образованную органическими основаниями (такими как органические амины), такими как бензатин, дициклогексиламин, гидрабаин (соль, образованная с N,N-бис (дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D-глюкозамин, N-метил-D-глюкоамид, трет-бутиламин и соль, образованная с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и др. Основные азотсодержащие группы могут образовывать четвертичные аммониевые соли с галогенидами, такие как низкомолекулярные алкилгалогениды (такие как хлориды, бромиды и йодиды метила, этила, пропила и бутила), диалкилсульфаты (такие как диметил, диэтил, дибутил и дипентил сульфаты), длин-

ноцепочечные галогениды (такие как хлориды, бромиды и йодиды децила, додецила, тетрадецила и тетрадецил), аралкилгалогениды (такие как бромиды бензила и фенила) и т.д.

Пролекарственное средство и сольват соединения по настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Термин "пролекарственное средство" в настоящем документе относится к соединению, полученному в результате химического преобразования метаболического или химического процесса для получения соединения, соли или сольвата по настоящему изобретению для лечения ассоциированного заболевания. Соединения по настоящему изобретению включают в себя сольваты, такие как гидраты.

Соединение, соль или сольват по настоящему изобретению могут присутствовать в таутомерных формах, таких как амид и иминоэфир. Все эти таутомеры являются частью настоящего изобретения.

Стереизомеры всех соединений (например, те асимметричные атомы углерода, которые могут присутствовать из-за различных замещений), включают их энантиомерные формы и неэнантиомерные формы, все они принадлежат объему защиты настоящего изобретения. Независимый стереоизомер в настоящем изобретении может не сосуществовать с другими изомерами (например, как чистый или практически чистый оптический изомер с особой активностью), или может являться смесью (например, рацематом), или смесью, образованной со всеми другими стереоизомерами или их частью. Хиральный центр по настоящему изобретению имеет две конфигурации S или R, которые определены Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC) в 1974 году. Рацемизированная форма может быть решена физическими способами, такими как фракционная кристаллизация или разделительная кристаллизация путем превращения в диастереомеры, или разделения с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальный оптический изомер может быть получен из рацемата соответствующими способами, включая, но не ограничиваясь ими, обычные способы, такие как перекристаллизация после высаливания с оптически активными кислотами.

Массовое содержание соединения по настоящему изобретению, полученного путем подготовки, разделения и очистки, в свою очередь, равно или больше 90%, например, равно или больше 95%, равно или больше 99% ("высокоочищенное" соединение), и перечислены в текстовом описании. Кроме того, "высокоочищенное" соединение по настоящему изобретению является частью настоящего изобретения.

Все конфигурационные изомеры соединения по настоящему изобретению входят в объем, будь то в смеси, чистой или высокоочищенной форме. Определение соединения по настоящему изобретению включает в себя цис (Z) и транс (E) олефиновые изомеры и цис- и транс- карбоциклические и гетероциклические изомеры.

Во всем описании группы и заместители могут быть выбраны так, чтобы обеспечить стабильные фрагменты и соединения.

Определенные функциональные группы и определения химических терминов подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы согласованы с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Определение конкретной функциональной группы также описано в этом документе. Кроме того, основные принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность, описаны в работе "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение охватывает все соединения, включая их цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, изомеры (D)-типа, изомеры (L)-типа, рацемические смеси и другие смеси. Кроме того, асимметричный атом углерода может представлять собой заместитель, такой как алкил. Все изомеры и их смеси включены в настоящее изобретение.

Согласно настоящему изобретению смеси изомеров могут содержать изомеры в различных соотношениях. Например, смеси только с двумя изомерами могут иметь следующие комбинации: 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0, все соотношения изомеров входят в объем настоящего изобретения. Аналогичные соотношения, понятные специалистам в данной области, и соотношения для смесей более сложных изомеров также входят в объем настоящего изобретения.

Данное изобретение также включает в себя меченые изотопами соединения, которые описаны в настоящем документе как эквивалент исходных соединений. Однако на практике это обычно происходит, когда один или несколько атомов заменяют атомами с другим атомным весом или массовым числом. Примеры изотопов соединения, которые могут быть перечислены в настоящем изобретении, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl. Соединение или энантиомер, диастереомер, изомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем такое соединение, содержащее изотопы или другие изотопы атома, указанного выше соединения, все находятся в пределах объема изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению с меченым изотопом, таким как радиоактивные изотопы ³H и ¹⁴C, также включены и являются полезными в экспериментах по распределению лекарственных средств и субстратов в тканях. Предпочтительным выбором являются тритий (³H) и углерод-14 (¹⁴C), которые относительно легко получить и обнаружить. Кроме того, при определенных методиках лечения более тя-

желые изотопы-заместители, такие как дейтерий, то есть ^2H , имеют преимущества из-за своей хорошей метаболической стабильности, такой как увеличенный период полураспада или уменьшенная дозировка *in vivo*, и, таким образом, могут являться предпочтительными в определенных ситуациях. Соединения с меченым изотопом могут быть получены обычными способами, путем выполнения замещения легко доступными мечеными изотопами в неизотопных реагентах, и могут быть получены с применением описанной схемы, показанной в примере.

Если требуется разработать синтез конкретного энантиомера соединения по настоящему изобретению, его можно получить асимметричным синтезом или как производное с хиральным адьювантом, разделив полученную диастереомерную смесь и удалив хиральный адьювант для получения чистого энантиомера. Кроме того, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминокислота, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, для получения чистого энантиомера может быть образована соль диастереомера с подходящими оптически активными кислотами или основаниями, которые могут быть разделены с помощью обычных способов, такие как кристаллизация или хроматография.

Как описано в настоящем документе, соединение по настоящему изобретению может быть замещено любым числом заместителей или функциональных групп для расширения его объема. В целом, независимо от того, появляется ли термин "замещенный" до термина "необязательный" или после него, общая формула, которая включает в себя заместители в соединении по настоящему изобретению, означает замещение указанного структурного заместителя водородным радикалом. Когда несколько участков в конкретной структуре заменены несколькими конкретными заместителями, каждый участок заместителей может быть одинаковым или различным. Используемый в данном документе термин "замещенный" включает в себя все замещения, которые позволяют замещать органические соединения. В широком смысле допустимые заместители включают в себя нециклические, циклические, разветвленные, неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические соединения, ароматические кольца и неароматические органические соединения. Например, в настоящем изобретении гетероатомный азот, его валентное состояние может быть дополнено водородным заместителем или любым разрешенным органическим соединением, описанным выше. Кроме того, данное изобретение непреднамеренно ограничено замещенными органическими соединениями. В настоящем изобретении полагается, что комбинация заместителей и переменных групп оказывает положительное влияние при лечении заболеваний в виде стабильных соединений. Применяемый в настоящем документе термин "стабильный" относится к стабильному соединению, которого достаточно для поддержания целостности структуры соединения в течение достаточно длительного времени, предпочтительно в течение достаточно длительного времени, которое, таким образом, используется для указанных выше целей.

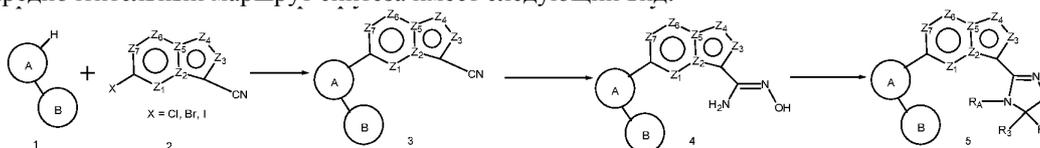
Метаболиты соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарственные средства, которые *in vivo* могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, также включены в формулу изобретения.

Способ получения

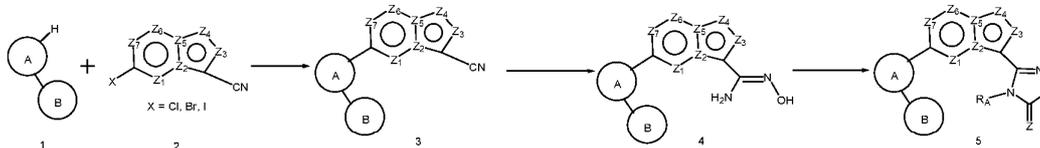
Соединение по данному изобретению может быть успешно получено путем необязательного объединения различных способов синтеза, приведенных в данном описании или известных в данной области, причем такое объединение может быть легко осуществлено квалифицированным специалистом в той области, к которой относится данное изобретение.

Обычно в процессе получения каждую реакцию, как правило, проводят в инертном растворителе при температуре от -60°C до 100°C , предпочтительно от -60°C до 80°C . Время реакции обычно составляет 0,1-60 ч, предпочтительно 0,5-48 ч.

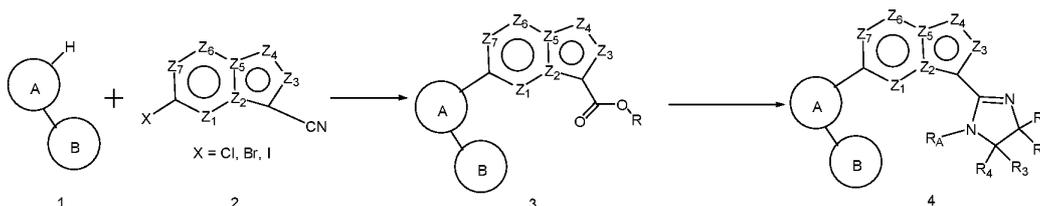
Предпочтительный маршрут синтеза имеет следующий вид:



маршрут 1



маршрут 2



маршрут 3

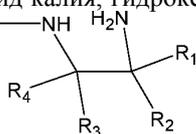
где Z представляет собой O; R представляет собой алкил C₁-C₆;

A, B, C, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, R₃, R₄ и R_A представляют собой то, что указано выше;

где в маршруте 1: (1) соединение 1 и соединение 2 подвергают реакции нуклеофильного замещения в инертном растворителе (таком как этанол и метанол) под действием основания (такого как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, триэтиламин, пиридин и т.д.) с образованием соединения 3; (2) соединение 3 вступает в реакцию с гидрохлоридом гидроксилamina в инертном растворителе (таком как этанол и метанол) под действием основания (такого как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, триэтиламин, пиридин и т.д.) с образованием соединения 4; (3) соединение 4 вступает в реакцию с диметоксиацетонидом в инертном растворителе (например, 1,2-дихлорэтане и/или ледяной уксусной кислоте) с образованием конечного продукта 5.

в маршруте 2: (1) соединение 1 и соединение 2 подвергают реакции нуклеофильного замещения в инертном растворителе (таком как этанол и метанол) под действием основания (такого как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, триэтиламин, пиридин и т.д.) с образованием соединения 3; (2) соединение 3 вступает в реакцию с гидрохлоридом гидроксилamina в инертном растворителе (таком как этанол и метанол) под действием основания (такого как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, триэтиламин, пиридин и т.д.) с образованием соединения 4; (3) соединение 4 вступает в реакцию с диметоксиацетонидом в инертном растворителе (например, 1,2-дихлорэтане и/или ледяной уксусной кислоте) с образованием конечного продукта 5.

в маршруте 3: (1) соединение 1 и соединение 2 подвергают реакции нуклеофильного замещения в инертном растворителе (таком как толуол) под действием основания (такого как трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия, гидрид калия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, гидроксид калия, гидроксид натрия и т.д.) с получением соединения 3; (2) соединение 3 вступает в реакцию с



в присутствии триметилалюминия в инертном растворителе (таком как толуол) для получения конечного продукта 4.

Исходные материалы по настоящему изобретению известны и имеются в коммерческом доступе или могут быть синтезированы в соответствии с литературными источниками, опубликованными в данной области.

Фармацевтическая композиция и способ введения

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению применяют для предотвращения и/или лечения следующих заболеваний: воспаление, рак, сердечнососудистые заболевания, инфекция, иммунологические заболевания, нарушения обмена веществ.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими лекарственными средствами, которые, как известно, излечивают или улучшают подобные состояния. При введении в сочетании, введение первоначального лекарственного средства может оставаться неизменным, в то время как соединение по настоящему изобретению может быть введено одновременно или последовательно. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько известных лекарственных

средств и соединение по настоящему изобретению, может быть предпочтительной при введении в сочетании с одним или несколькими другими лекарственными средствами. Комбинация лекарственных средств также включает в себя введение соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких других известных лекарственных средств с наложением по времени. Когда соединение по настоящему изобретению комбинируют с другим одним или несколькими лекарственными средствами, доза соединения по настоящему изобретению или известного лекарственного средства может быть ниже, чем доза при их индивидуальном применении.

Лекарственные формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают в себя (но не ограничиваются ими): инъекцию, таблетку, капсулу, аэрозоль, суппозиторий, оболочку, пилюлю, жидкую мазь для наружного применения, форму с контролируемым высвобождением или замедленным высвобождением или наносостав.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит соединение по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель в безопасном и эффективном количестве. Где "безопасное и эффективное количество" означает количество соединения, достаточное для значительного улучшения состояния без возникновения серьезных побочных эффектов. Как правило, фармацевтическая композиция содержит 1-2000 мг соединения по настоящему изобретению на дозу и, предпочтительно, содержит 10-1000 мг соединения по настоящему изобретению на дозу. Предпочтительно, "одна доза" представляет собой капсулу или пилюлю.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к одному или нескольким совместимым твердым или жидким наполнителям или гелевым веществам, которые подходят для применения на человеке и должны быть достаточно чистыми и иметь достаточно низкий уровень токсичности. "Совместимый" в настоящем документе относится к каждому компоненту композиции, который может быть смешан с соединением по настоящему изобретению и которые могут быть смешаны друг с другом без заметного снижения эффективности данного соединения. Примеры фармацевтически приемлемого носителя включают в себя целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза натрия, ацетат целлюлозы и т.д.), желатин, тальк, твердое смазывающее вещество (такое как стеариновая кислота, стеарат магния), сульфат кальция, растительное масло (такое как соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т.д.), полиол (например, пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т.д.), эмульгатор (например, Tween®), смачивающий агент (например, лаурилсульфат натрия), краситель, ароматизатор, стабилизатор, антиоксидант, консервант, апирогенную воду и т.д.

Какие-либо специальные ограничения режима введения для соединения или фармацевтических композиций по настоящему изобретению отсутствуют, а типовой режим введения включает в себя (но не ограничивается ими): пероральный, внутрипухольевый, ректальный, парентеральный (внутривенный, внутримышечный или подкожный), а также местное применение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В этих твердых лекарственных формах активные соединения смешаны с, по меньшей мере, с одним обычным инертным наполнителем (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или смешаны с любым из следующих компонентов: (а) наполнители или вещества для улучшения совместимости, такие как крахмал, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующие, такие как гидроксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; (с) увлажнитель, такой как глицерин; (d) разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия; (e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (g) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (з) адсорбенты, например каолин; и (i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия или их смеси. В капсулах, таблетках и пилюлях лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли со сладкой оболочкой, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с применением материалов для покрытия и оболочки, таких как кишечнорастворимые оболочки и любые другие материалы, известные в данной области техники. Они могут содержать агент, придающий непрозрачность. Высвобождение активных соединений или соединений в композициях может происходить в замедленном режиме в заданном участке пищеварительного тракта. Примеры заливаемых компонентов включают в себя полимеры и воски. При необходимости, активные соединения и один или несколько вышеперечисленных вспомогательных веществ могут образовывать микрокапсулы.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям, жидкие лекарственные формы могут содержать любые обычные инертные разбавители, такие как вода или другие растворители, ожигающие агенты и эмульгаторы, известные в данной области, такие как этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, а также масло, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или их комбинация.

Кроме этих инертных разбавителей композиция может также содержать добавки, таких как смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, ароматизаторы и отдушки.

В дополнение к активным соединениям суспензия может содержать суспендирующий агент, например, этоксилированный изооктадеканол, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метанол-алюминий и агар или их комбинацию.

Композиции для парентеральной инъекции могут включать в себя физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки, которые могут быть повторно растворены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций. Подходящие водные и неводные носители, разбавители, растворители или наполнители включают в себя воду, этанол, многоатомные спирты и любые их подходящие смеси.

Лекарственные формы для местного применения соединений по настоящему изобретению включают в себя мази, порошки, пластыри, аэрозоль и ингаляционные средства. При необходимости активные ингредиенты в стерильных условиях смешивают с физиологически приемлемыми носителями и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с другими лечебными средствами или терапевтическими лекарственными средствами.

При применении фармацевтических композиций безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом млекопитающему (например, человеку), при этом доза введения представляет собой фармацевтически эффективную дозу. Для человека весом 60 кг суточная доза обычно составляет 1-2000 мг, предпочтительно 10-1000 мг. Конечно, конкретная доза также должна зависеть от различных факторов, таких как способ введения, состояние здоровья пациента, оценка которых относится к компетенции опытного врача.

Настоящее изобретение также предлагает способ получения фармацевтической композиции, содержащий этап смешивания фармацевтически приемлемого носителя с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом или пролекарственным средством с формированием, таким образом, фармацевтической композиции.

В данном изобретении также предложен способ лечения, содержащий этап введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или пролекарственного средства, или введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту, для селективного ингибирования мутаций слияния и мутаций устойчивости к лекарственным средствам ROS1, NTRK и ALK и др.

Данное изобретение обладает следующими основными преимуществами:

(1) соединение по настоящему изобретению обладает хорошей способностью ингибировать ROS1, NTRK и ALK киназы, особенно превосходной активностью в отношении устойчивых к лекарственным средствам мутаций этих мишеней;

(2) соединение по настоящему изобретению обладает лучшими фармакодинамическими, фармакокинетическими свойствами и меньшими токсическими и побочными эффектами;

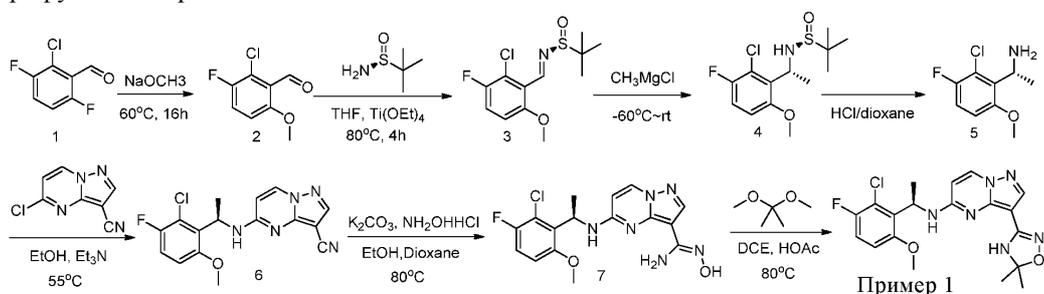
(3) соединение по настоящему изобретению имеет большой потенциал с точки зрения разработки эффективного лекарственного средства для пациентов с лекарственной устойчивостью, в котором в настоящее время имеется настоятельная потребность в клинической практике.

Техническое решение по настоящему изобретению будет дополнительно описано ниже, но без ограничения объема защиты настоящего изобретения.

Ниже приведены некоторые конкретные примеры для разъяснения.

Пример 1.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: колба на 100 мл с одной горловиной, конденсационная трубка, защита аргоном. Соединение 1 взвешивали (5,2 г) и добавляли метанол (50 мл) и тетрагидрофуран (25 мл), температуру повышали до 60°C под защитой аргона, медленно добавляли по каплям раствор (приготовленный самостоятельно) метоксида натрия 1 моль/л в метаноле (32 мл), завершали через 1 час, а затем перемешивали в течение ночи при 60°C. На следующий день растворитель выпаривали, для экстракции добав-

ляли воду и этилацетат, а затем снова экстрагировали с помощью этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 4,21 г маслянистого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,48 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 8,2$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

(2) Синтез соединения 3: Колбу на 250 мл с одной горловиной и герметичной конденсационной трубкой, упомянутой выше, заполняли соединением 2 (4,01 г), (R)-трет-бутилсульфинамидом (3,87 г, 1,5 экв.), тетраэтилтитанатом (9,73 г, 2,0 экв.) и тетрагидрофураном (100 мл), перемешивали в течение ночи при 80°C и охлаждали на следующий день. Для экстракции добавляли большое количество насыщенного рассола и этилацетата, водную фазу снова экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения 4,73 г маслянистого продукта, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 9,1, 8,4$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (4,73 г) и тетрагидрофуран (200 мл) добавляли в колбу на 250 мл с тремя горловинами, с защитой аргоном, и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем охлаждали до -10°C , затем добавляли 3 моль/л метилмагнийхлорид (25 мл, 3 экв.) в тетрагидрофуране, медленно повышали температуру реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывал, что реакция завершилась. Для экстракции добавляли воду и этилацетат, а затем снова экстрагировали с помощью этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 4,525 г твердого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,01 (td, $J = 9,2, 8,4$ Гц, 1H), 6,76 (ddd, $J = 9,1, 6,9, 4,1$ Гц, 1H), 5,33-4,39 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,57 (dd, $J = 56,9, 7,0$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 28,1$ Гц, 9H).

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (4,525 г) и соляную кислоту/диоксан (150 мл) добавляли в колбу на 500 мл с одной горловиной. Перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, с помощью ТСХ осуществляли мониторинг того, что сырье полностью вступило в реакцию. Растворитель выпаривали непосредственно, добавляли воду и затем доводили показатель pH до 9-10 с помощью водного раствора карбоната натрия. Экстрагировали этилацетатом, экстрагировали дважды, затем высушивали и концентрировали с получением 2,86 г бледно-желтого маслянистого продукта.

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (1,06 г), 5-хлорпиразолопиримидин-3-карбонитрил (0,93 г, 1,0 экв.), этанол (60 мл) и триэтиламин (1,581 г, 3,0 экв.) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной, соединенную с конденсационной трубкой, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин под защитой газообразного аргона, а затем осуществляли реакцию в течение ночи при 55°C . На следующий день, когда мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась, была выполнена фильтрация с непосредственным отсасыванием с получением 0,93 г порошкообразного твердого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO) δ 8,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,82 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

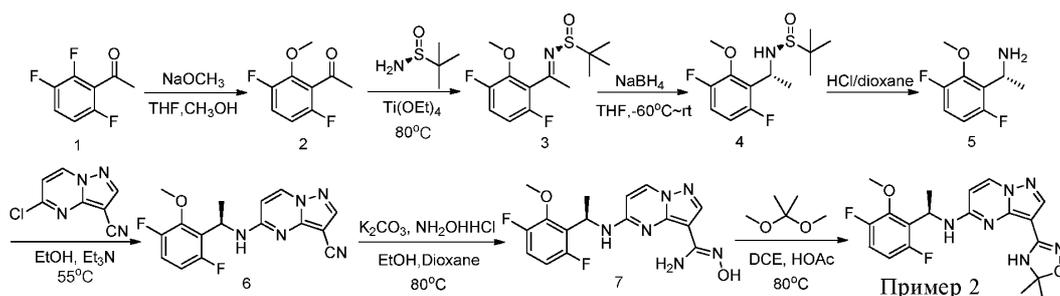
(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (0,93 г), безводный карбонат калия (1,12 г, 3 экв.), гидрохлорид гидроксилamina (0,563 г, 3 экв.), этанол (40 мл) и диоксан (20 мл) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной и проводили реакцию в течение ночи при 80°C . На следующий день мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали непосредственно, добавляли воду и этилацетат. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,411 г чистого продукта, ^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,89-5,61 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Синтез соединения.

Пример 1: добавляли соединение 7 (0,411 г), диметоксиацетонид (0,457 г, 4 экв.), 1,2-дихлорэтан (15 мл) и ледяную уксусную кислоту (7,5 мл), перемешивали при 80°C в течение 4 часов, после чего мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция была завершена. Растворитель выпаривали непосредственно, затем для экстракции добавляли воду и дихлорметан, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 170 мг конечного продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25-8,12 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,1, 8,2$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,1, 4,0$ Гц, 1H), 6,08 (t, $J = 30,1$ Гц, 4H), 3,91 (s, 2H), 1,58 (t, $J = 5,8$ Гц, 8H).

Пример 2.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: Колбу на 500 мл с тремя горловинами соединяли с термометром и конденсационной трубкой, с защитой газообразным аргоном. Соединение 1 взвешивали (14,77 г) и добавляли метанол (200 мл) и тетрагидрофуран (85 мл), температуру повышали до 60°C под защитой аргона, медленно добавляли по каплям раствор (приготовленный самостоятельно) метоксида натрия 1 моль/л в метаноле (85 мл), завершив добавление через 1 час. Затем перемешивали в течение ночи при 60°C. На следующий день растворитель выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат, а затем снова экстрагировали с помощью этилацетата для получения 12 г маслянистого продукта.

(2) Синтез соединения 3: в колбу на 500 мл с одной горловиной и герметичной конденсационной трубкой, упомянутой выше, заполняли соединением 2 (12 г), (R)-трет-бутилсульфинамидом (19,52 г, 2,5 экв.), тетраэтилтитанатом (36,8 г, 2,5 экв.) и тетрагидрофураном (300 мл). Перемешивали в течение ночи при 80°C и охлаждали на следующий день. Для экстракции добавляли большое количество насыщенного раствора и этилацетата, водную фазу снова экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 3,0 г маслянистого продукта.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (3,0 г) и тетрагидрофуран (200 мл) добавляли в колбу на 500 мл с одной горловиной и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут под защитой аргона, затем охлаждали до -60°C с помощью сухого льда и добавляли боргидрид натрия (1,2 г, 3,0 экв.). Медленно повышали температуру реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывал, что реакция завершилась. Для экстракции добавляли воду и этилацетат, а затем снова экстрагировали еще раз с помощью этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 2,25 г маслянистого продукта.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (2,25 г) и соляную кислоту/диоксан (50 мл) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, осуществляли мониторинг того, что сырье полностью вступило в реакцию. Растворитель выпаривали непосредственно, добавляли воду и затем доводили показатель pH до 9-10 с помощью водного раствора карбоната натрия. Экстрагировали этилацетатом дважды, затем высушивали и концентрировали с получением 1,8 г бледно-желтого маслянистого продукта.

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (0,92 г), 5-хлорпиразолопиримидин-3-карбонитрил (0,81 г, 1,1 экв.), этанол (40 мл) и триэтиламин (1,25 г, 3,0 экв.) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной, соединенную с конденсационной трубкой, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин под защитой газообразного аргона, а затем осуществляли реакцию в течение ночи при 55°C. На следующий день, когда мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась, выполняли непосредственное испарение, а для экстрагирования добавляли воду и этилацетат. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,95 г маслянистого продукта.

(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (0,95 г), безводный карбонат калия (0,8 г, 2 экв.), гидроксид гидроксилamina (0,4 г, 2 экв.), этанол (40 мл) и диоксан (20 мл) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной. Осуществляли реакцию в течение ночи при 80°C, и на следующий день мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показал, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали непосредственно, для экстракции добавляли воду и этилацетат, а водную фазу еще раз экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,4 г чистого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,02 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20 (ddd, J = 11,1, 9,2, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (td, J = 9,6, 3,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 5,55-5,33 (m, 1H), 3,91 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

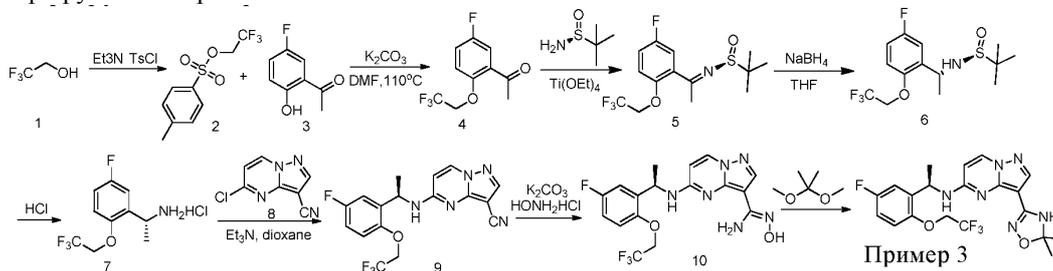
Синтез соединения.

Пример 2: добавляли соединение 7 (0,3 г), диметоксиацетонид (0,345 г, 4 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл) и ледяную уксусную кислоту (7,5 мл), перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывал, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат, а водную фазу еще раз экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,3 г чистого продукта.

ривали непосредственно, затем добавляли воду и дихлорметан. Далее сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 130 мг конечного продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (ddd, $J = 10,8, 9,2, 5,3$ Гц, 1H), 6,75 (td, $J = 9,4, 3,7$ Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,79-5,59 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 1,72-1,64 (m, 5H), 1,60 (s, 3H).

Пример 3.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: колбу на 500 мл с тремя горловинами соединяли с термометром и конденсационной трубкой, с защитой газообразным аргоном. Соединение 1 (9,65 г) взвешивали, добавляли дихлорметан (350 мл) и *p*-толуолсульфонилхлорид (23,84 г, 1,3 экв.), температуру снижали до 0°C под защитой аргона, медленно по каплям добавляли триэтиламин (29,24 г, 3,0 экв.) и заканчивали такое добавление через 10 мин, а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день добавляли воду и дихлорметан и еще раз экстрагировали с помощью дихлорметана, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения 20 г продукта.

(2) Синтез соединения 4: колбу на 500 мл с тремя горловинами соединяли с термометром и конденсационной трубкой, с защитой газообразным аргоном. Соединение 2 (20 г) взвешивали, добавляли *N,N*-диметилформамид (350 мл) и соединение 3 (12,13 г, 1 экв.), и добавляли безводный карбонат калия (54,33 г, 5 экв.). В атмосфере аргона температуру повышали до 60°C и перемешивали в течение ночи. На следующий день добавляли воду и этилацетат, еще раз экстрагировали с помощью этилового эфира, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения 13 г маслянистого продукта. Выход: 70,3%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J = 8,8, 3,3$ Гц, 1H), 7,19 (ddd, $J = 9,0, 7,2, 3,3$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Гц, 1H), 4,43 (q, $J = 7,9$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H).

(3) Синтез соединения 5: в колбу на 500 мл с одной горловиной с герметичной конденсационной трубкой, упомянутой выше, добавляли соединение 4 (13 г), (*R*)-трет-бутилсульфинамид (13,33 г, 1,5 экв.), тетраэтилтитанат (25,13 г, 2,0 экв.) и тетрагидрофуран (300 мл), перемешивали в течение ночи при температуре 80°C и охлаждали на следующий день. Для экстракции добавляли большое количество насыщенного раствора и этилацетата, водную фазу еще раз экстрагировали с помощью дихлорметана, затем органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 9,6 г маслянистого продукта, выход: 51,6%.

(4) Синтез соединения 6: соединение 5 (9,6 г) и тетрагидрофуран (150 мл) добавляли в колбу на 250 мл с одной горловиной и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут под защитой аргона, затем охлаждали до -60°C с помощью сухого льда и добавляли боргидрид натрия (3,23 г, 3 экв.). Медленно повышали температуру реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день осуществляли мониторинг с помощью ТСХ. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат, и еще раз экстрагировали с помощью этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,9 г маслянистого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,05 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 6,94 (ddd, $J = 8,9, 7,7, 3,1$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Гц, 1H), 4,67 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,21 (s, 9H).

(5) Синтез соединения 7: соединение 6 (0,9 г) и соляную кислоту/диоксан (50 мл) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, с помощью ТСХ осуществляли мониторинг того, что исходные материалы полностью вступили в реакцию. Растворитель выпаривали непосредственно для получения 0,865 г бледно-желтого твердого вещества.

(6) Синтез соединения 9: соединение 7 (0,865 г), 5-хлорпиразолопириимидин-3-карбонитрил (0,562 г, 1 экв.), этанол (40 мл) и триэтиламин (0,96 г, 3 экв.) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной. Ее присоединяли к конденсационной трубке с защитой аргоном, перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем проводили реакцию в течение ночи при 55°C. На следующий день после непосредственного выпаривания добавляли воду и этилацетат для экстракции, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения 0,988 г маслянистого продукта.

(7) Синтез соединения 10: соединение 9 (0,988 г), безводный карбонат калия (1,08 г, 3 экв.), гидрохлорид гидроксилamina (0,544 г, 3 экв.), этанол (40 мл) и диоксан (20 мл) добавляли в колбу на 100 мл с одной горловиной и проводили реакцию в течение ночи при 80°C. На следующий день осуществляли

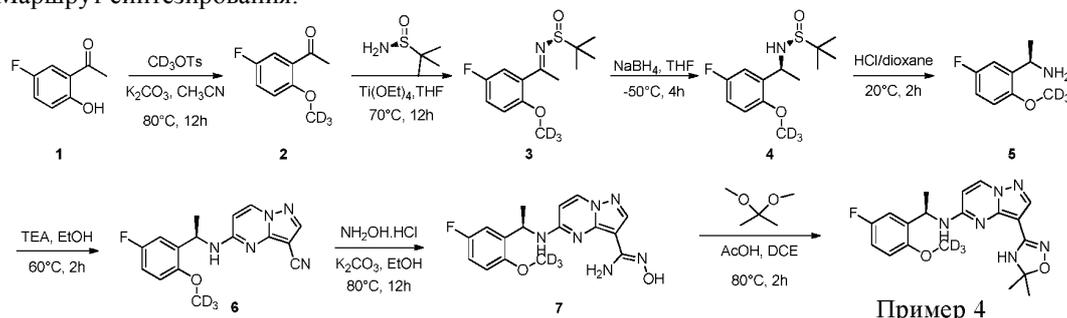
мониторинг с помощью ТСХ. Растворитель выпаривали непосредственно, для экстракции добавляли воду и этилацетат, а водную фазу еще раз экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,65 г чистого продукта, выход: 60,5%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 38,2, 7,8$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 33,3$ Гц, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 6,47 (dd, $J = 77,2, 7,8$ Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,44-5,27 (m, 1H), 5,08-4,74 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Синтез соединения.

Пример 3: в реакционную колбу добавляли соединение 10 (0,65 г), диметоксиацетонид (0,656 г, 4 экв.), 1,2-дихлорэтан (15 мл) и ледяную уксусную кислоту (7,5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали непосредственно, для экстракции добавляли воду и дихлорметан, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 180 мг конечного продукта. Чистота ВЭЖХ составляла 99%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29-8,10 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,0, 4,2$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,53-4,29 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Пример 4.

Маршрут синтеза:



Пример 4

Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1 (6,6 г, 42,8 ммоль, 1 экв.) растворяли в растворе ацетонитрила (100 мл), CD_3OTS (9,72 г, 51,4 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (8,88 г, 64,2 ммоль, 1,5 экв.) и в течение 12 ч осуществляли реакцию при 80°C. После того, как исходные материалы прореагировали полностью, для экстракции добавляли воду и этилацетат, и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, затем такую органическую фазу выпаривали с получением соединения 2 (7,0 г, 40,9 ммоль, выход 95,5%).

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (6,0 г, 35,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 60 мл раствора сухого тетрагидрофурана (ТГФ), добавляли (R)-(+)-трет-бутилсульфинамид (8,5 г, 70,1 ммоль, 2 экв.) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (16,0 г, 70,1 ммоль, 2 экв.) и в течение 12 часов осуществляли реакцию при 70°C. После того, как исходные материалы прореагировали полностью, для экстракции добавляли воду и этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, затем такую органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 4:1) для получения соединения 3 (8,0 г, 29,1 ммоль, выход 83,2%).

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (3,0 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 30 мл раствора сухого ТГФ, добавляли NaBH_4 (1,24 г, 32,8 ммоль, 3 экв.) при -50°C и продолжали реакцию в течение 4 ч при -50°C. После того, как сырье полностью прореагировало, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, экстрагировали с помощью этилацетата и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 8:1) для получения соединения 4 (1 г, 3,62 ммоль, выход 33,1%).

(4) Синтез соединения 5: К соединению 4 (1,0 г, 3,62 ммоль, 1 экв.) на ледяной бане добавляли 4 моль/л гидрохлорида диоксана (10 мл) и продолжали реакцию при 0°C в течение 1 ч. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали для получения соединения 5 (0,5 г, желтая маслянистая жидкость, выход: 80,2%).

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (500 мг, 2,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (8 мл), а затем добавляли соединение 5a (622 мг, 3,48 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (881 мг, 8,71 ммоль, 2 экв.). Затем температуру повышали до 60°C, чтобы реакция протекала в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, растворитель выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 2:1) для получения соединения 6 (0,75 г, 2,39 ммоль, выход 82,2%).

Масс-спектрометрия (MS): 300 (M + H +).

(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (700 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (10 мл), за-

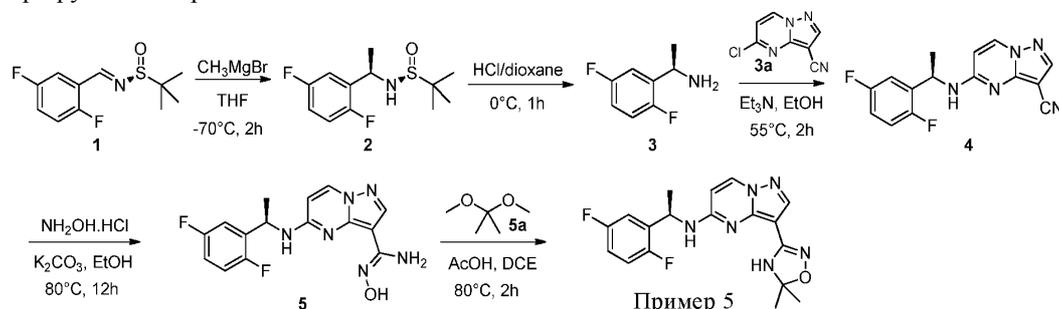
тем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (310 мг, 4,45 ммоль, 2 экв.) и карбонат калия (616 мг, 4,45 ммоль, 2 экв.), затем температуру реакции повышали до 80°C для протекания реакции в течение 12 ч. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для экстракции добавляли воду и этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол = 50:1) для получения соединения 7 (700 мг, 2,02 ммоль, выход 90,5%).

Синтез соединения.

Пример 4: соединение 7 (400 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл уксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана (5 мл), а затем добавляли 2,2-диметоксипропан (480 мг, 4,61 ммоль, 4 экв.) и температуру повышали до 80°C для протекания реакции в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, для экстракции добавляли этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 0:1) для получения соединения Примера 4 (300 мг, твердое вещество белого цвета, 0,77 ммоль, выход: 67,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 3,3 Гц, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,86 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,44 (s, 3H).

Пример 5.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1 (8 г, 32,6 ммоль, 1 экв.) растворяли в растворе сухого ТГФ (60 мл) и по каплям добавляли раствор метилбромида магния (21 мл, 65,2 ммоль, 3 моль/л, 2 экв.) при -70°C. После завершения добавления реакцию продолжали в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, экстрагировали с помощью этилацетата и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 4:1) для получения соединения 2 (2 г, твердое вещество желтого цвета, выход 23,5%).

(2) Синтез соединения 3: к соединению 2 (1,5 г, 5,74 ммоль, 1 экв.) на ледяной бане добавляли 4 моль/л гидрохлорида диоксана (10 мл) и проводили реакцию при 0°C в течение 1 часа. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органические фазы выпаривали для получения соединения 3 (0,8 г, желтая маслянистая жидкость, выход: 88,7%).

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (200 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (4 мл), а затем добавляли соединение 3a (272 мг, 1,53 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (257 мг, 2,55 ммоль, 2 экв.). Затем температуру повышали до 55°C, чтобы реакция протекала в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, растворитель выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 2:1) для получения соединения 4 (150 мг, твердое вещество белого цвета, выход 39,4%). Масс-спектрометрия (MS): 300 (M + H⁺).

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (150 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (2 мл), затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (70 мг, 1,0 ммоль, 2 экв.) и карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль, 2 экв.), затем температуру реакции повышали до 80°C для протекания реакции в течение 12 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для экстракции добавляли воду и этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол = 50:1) для получения соединения 5 (50 мг, маслянистая жидкость коричневого цвета, выход 30,0%).

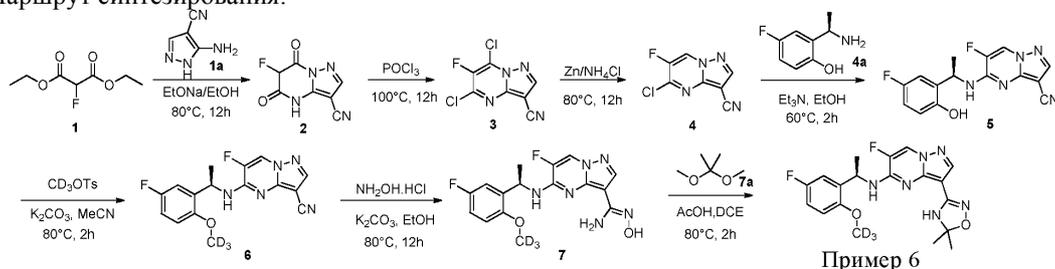
Синтез соединения.

Пример 5: соединение 5 (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в уксусной кислоте (0,5 мл) и 1,2-дихлорэтана (0,5 мл), а затем добавляли соединение 5a (62 мг, 0,6 ммоль, 4 экв.). Затем температуру реакции повышали до 80°C для протекания реакции в течение 2 часов. После того, как исходные материа-

лы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 0:1) для получения Примера 5 (20 мг, твердое вещество белого цвета, выход 35,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,55 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,38 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). Масс-спектрометрия (MS): 373 (M + H⁺).

Пример 6.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1a (10 г, 92,5 ммоль, 1 экв.) и соединение 1 (17,3 г, 97,1 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в 200 мл этанола, добавляли EtONa (8,81 г, 129,5 ммоль, 1,4 экв.), температуру повышали до 80°C для протекания реакции в течение 12 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, растворитель выпаривали, добавляли воду, показатель pH доводили до 2-3 с помощью 1 моль/л HCl, осаждали осадок. Осадок фильтровали и сушили для получения соединения 2 (14 г, 72,12 ммоль, выход 66,8%).

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (14 г, 72,12 ммоль, 1 экв.) добавляли к POCl₃ (100 мл) и проводили реакцию при 100°C в течение 12 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, растворитель выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 3 (2,2 г, 9,52 ммоль, выход 13,2%).

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (2,2 г, 9,52 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (42 мл), тетрагидрофуране (14 мл) и воде (28 мл), затем добавляли Zn в порошке (3,11 г, 47,6 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (2,04 г, 38,1 ммоль, 4 экв.), затем проводили реакцию при 20°C в течение 10 минут. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для экстракции добавляли воду и этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения соединения 4 (1,0 г, 5,09 ммоль, выход 53,4%).

(4) Синтез соединения 5: соединение 4a (500 мг, 3,22 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (6 мл), затем добавляли соединение 4 (696 мг, 3,54 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (978 мг, 9,67 ммоль, 3 экв.). Температуру повышали до 60°C, чтобы реакция протекала в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, растворитель выпаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир : этилацетат = 2:1) для получения соединения 5 (600 мг, твердое вещество белого цвета, выход 59,0%).

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (600 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6 мл ацетонитрила, затем добавляли CD₃OT (432 мг, 2,28 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (395 мг, 2,85 ммоль, 2 экв.), затем нагревали до 80°C для протекания реакции в течение 2 часов. После того, как исходные материалы прореагировали полностью, для экстракции добавляли воду и этилацетат, и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения соединения 6 (400 мг, 1,2 ммоль, выход 63,2%).

(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (250 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (5 мл), затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (105 мг, 1,5 ммоль, 2 экв.) и карбонат калия (208 мг, 1,5 ммоль, 2 экв.), затем температуру реакции повышали до 80°C для протекания реакции в течение 12 ч. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для экстракции добавляли воду и этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол = 50:1) для получения соединения 7 (250 мг, маслянистая жидкость коричневого цвета, выход 91,0%).

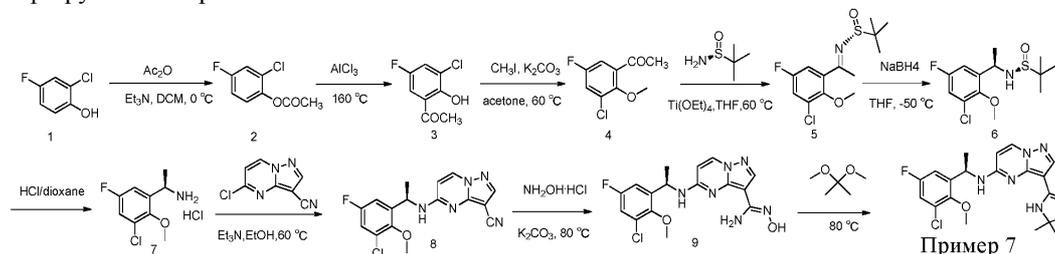
Синтез соединения/

Пример 6: соединение 7 (250 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (2 мл), затем добавляли соединение 7a (285 мг, 2,74 ммоль, 4 экв.), температуру повышали до 80°C для протекания реакции в течение 2 часов. После того, как исходные материалы полностью прореагировали, для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, для экс-

тракции добавляли этилацетат и трижды промывали рассолом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу выпаривали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) для получения примера 6 (50 мг, твердое вещество белого цвета, выход 18,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,87 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,44 (s, 3H).

Пример 7.

Маршрут синтезирования:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: 6 г соединения 1 и триэтиламин (4,97 г, 1,2 экв.) растворяли в дихлорметане в колбе на 100 мл с тремя горловинами и медленно добавляли ацетилхлорид (3,86 г, 1,2 экв.) при температуре 0°C. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Выполнили экстракцию водой и этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 7 г соединения 2. Газовая хроматография -Масс-спектрометрия (GC-MS): показатель [M] составлял 188.

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (7 г) и трихлорид алюминия (14,86 г, 3 экв.) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, температуру повышали до 160°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась. Добавляли соляную кислоту (6 моль/л), экстрагировали с помощью этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 6,16 г соединения 3. Газовая хроматография -Масс-спектрометрия (GC-MS): показатель [M] составлял 188.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (2 г) и карбонат калия (7,3 г, 5 экв.) растворяли в ацетоне в круглодонной колбе на 100 мл, добавляли метилиодид (7,5 г, 5 экв.) с перемешиванием, температуру повышали до 60°C, а мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Выполняли экстракцию этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 2,05 г соединения 4. Жидкостная хроматография -Масс-спектрометрия (LC-MS): показатель [M+1] составлял 203.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (2,05 г) и R-трет-бутилсульфинамид (2,42 г, 2 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране в круглодонной колбе на 100 мл, добавляли этилтитанат (4,56 г, 2 экв.) с перемешиванием, а температуру повышали до 60°C. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Добавляли воду, фильтровали с отсасыванием, экстрагировали с помощью этилацетата, выпаривали и разделяли с помощью колоночной хроматографии для получения 2,63 г соединения 5. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): показатель [M+1] составлял 306.

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (2,63 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране в колбе на 100 мл с тремя горловинами, добавляли боргидрид натрия (0,98 г, 3 экв.) при -50°C, а мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. После гашения реакции с помощью водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией с получением 1,76 г соединения 6. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): показатель [M +1] составлял 308.

(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (1,76 г) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, а затем добавляли гидрохлорид диоксана (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч мониторинг с помощью ТСХ показал, что реакция завершилась. С помощью фильтрации с отсасыванием получали фильтровальный кек соединения 7 массой 1,1 г.

(7) Синтез соединения 8: соединение 7 (1,1 г) и 5-хлор-3-цианопиразоло[1,5-a]пиримидин (0,98 г, 1,2 экв.) растворяли в абсолютном этаноле в круглодонной колбе объемом 100 мл, затем по каплям и с перемешиванием добавляли триэтиламин (1,8 г, 4 экв.). Температуру повышали до 60°C, а мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Растворитель выпаривали и экстрагировали с помощью воды и этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией для получения 1,35 г соединения 8. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): показатель [M+1] составлял 346.

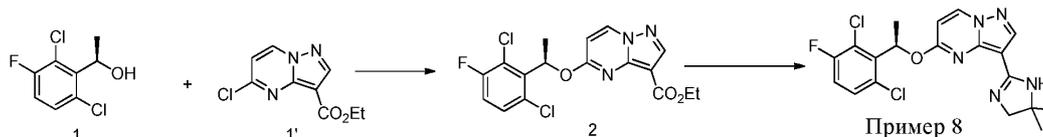
(8) Синтез соединения 9: соединение 8 (1,35 г), гидрохлорид гидроксилamina (1 г, 4 экв.), карбонат калия (2 г, 4 экв.) и этанол (10 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Температуру повышали до 80°C, а мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Растворитель высушивали в центробежной сушилке и экстрагировали с помощью воды и этилацетата. Органическую

фазу сушили над безводным сульфатом натрия и отделяли с помощью колоночной хроматографии для получения 0,73 г соединения 9. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): показатель [M+1] составлял 379.

Синтез примера 7: соединение 9 (0,73 г) растворяли в уксусной кислоте (4 мл) и 1,2-дихлорэтано (4 мл) в круглодонной колбе на 100 мл. Добавляли 2,2-диметоксипропан (1 г, 5 экв.) с перемешиванием, затем температуру повышали до 80°C. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Для экстракции добавляли водный раствор карбоната натрия и этилацетата, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением 0,36 г соединения Примера 8. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): [M+1] = 419. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,07 (dt, J = 7,9, 3,9 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 7,4, 2,6 Гц, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 2H), 5,58 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 6H).

Пример 8.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

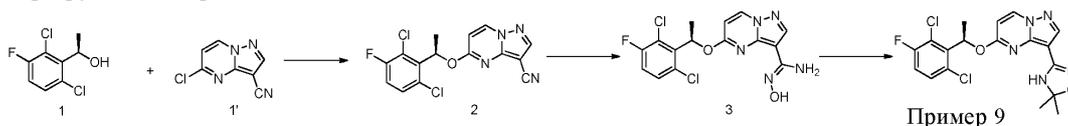
(1) Синтез соединения 2: трет-бутоксид натрия (0,07 г, 1,5 экв.) растворяли в 5 мл толуола, добавляли соединение 1 (0,1 г, 1 экв.) при 0°C, а через 5 мин добавляли в реакционную систему соединение Г (этил 5-клопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат) (0,13 г, 1,2 экв.). Температуру постепенно повышали до комнатной для протекания реакции в течение 2 часов. Когда мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершена, реакцию гасили раствором хлорида аммония, экстрагировали с помощью этилацетата и сушили, образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 0,1 г соединения 2 при выходе 50%.

Синтез соединения.

Пример 8: 1,2-диамино-2-метилпропан (1,5 экв.) растворяли в сухом толуоле (3 мл). Триметилалюминий (5 экв.) добавляли по каплям при 0°C под защитой аргона, а затем температуру повышали до комнатной для протекания реакции в течение 2 часов. Затем при температуре 0°C по каплям добавляли соединение 2 (0,1 г, 1 экв.) в толуоле (3 мл). После реакции в течение 30 минут температуру повышали до 80°C для протекания реакции в течение 3 часов. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Реакцию гасили метанолом, доводили уровень pH до 8-9, экстрагировали с помощью этилацетата и сушили. 20 мг продукта получали путем разделения на планшете для получения с выходом 20%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,9, 7,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,61 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 27,5, 10,7 Гц, 2H), 1,86 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 4,4 Гц, 6H).

Пример 9.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: трет-бутоксид натрия (0,35 г, 1,5 экв.) растворяли в 25 мл толуола, добавляли соединение 1 (0,5 г, 1 экв.) при 0°C, а через 5 мин добавляли в реакционную систему соединение 1' (0,51 г, 1,2 экв.). Температуру постепенно повышали до комнатной для протекания реакции в течение 2 ч. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Реакцию гасили раствором хлорида аммония, экстрагировали с помощью этилацетата и сушили, образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 0,7 г соединения 2 при выходе 83%.

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (0,7 г, 1 экв.), гидросиламина гидрохлорид (0,28 г, 2 экв.) и карбонат калия (0,56 г, 2 экв.) последовательно добавляли в абсолютный этанол (7 мл) и проводили реакцию в течение ночи при 80°C. После завершения реакции для экстракции и сушки добавляли воду и этилацетат, образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 0,3 г продукта при выходе 39,5%. Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия (LC-MS): (384,0; 386,0).

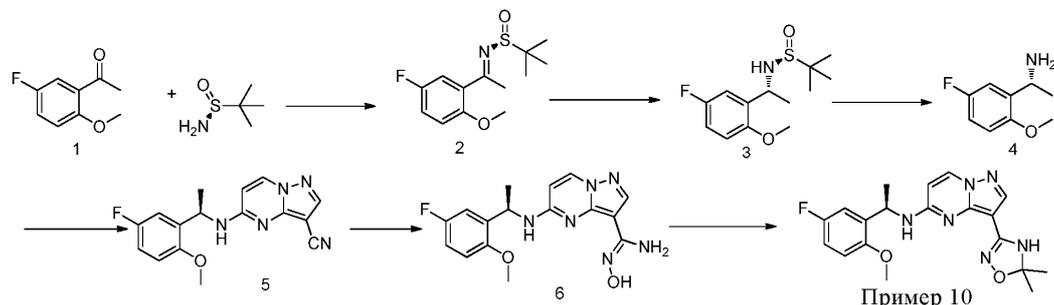
Синтез соединения.

Пример 9: соединение 3 (0,1 г, 1 экв.) и 2,2-диметоксипропан (0,11 г, 4 экв.) добавляли в уксусную кислоту (4 мл) и осуществляли реакцию в течение ночи при 50°C. После завершения реакции смесь подщелачивали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата, сушили, образцы смешивали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,07 г продукта при выходе 63,6%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 8,0 Гц,

1H), 6,59 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 1,81 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Пример 10.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1 (5 г, 1 экв.) растворяли в ТГФ (50 мл), добавляли R-трет-бутилсульфинамид (7,25 г, 2 экв.), затем в реакционную систему добавляли тетраэтилтитанат (13,75 г, 2 экв.) и проводили реакцию в течение ночи при 60°C. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1-5:1) для получения 4,3 г соединения 2 при выходе 53,7%.

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (4,4 г, 1 экв.) растворяли в ТГФ (35 мл), порциями добавляли боргидрид натрия (1,85 г, 3 экв.) при -50°C, а затем температуру постепенно повышали до комнатной для протекания реакции в течение 5 часов. После завершения реакции для экстракции добавляли воду и этилацетат, образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2,6 г + 1 г соединения 3 (содержащего его диастереомеры) при выходе 59,1%.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (0,8 г, 1 экв.) добавляли к 8 мл 4 моль/л гидрохлорида диоксана, реакцию проводили в течение 4 часов при комнатной температуре. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Для доведения уровня pH до 9-10 добавляли раствор карбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата, сушили и выпаривали с получением 0,5 г соединения 4 при выходе 98%.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (0,5 г, 1 экв.) добавляли в 15 мл абсолютного этанола, затем добавляли 5-клопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-циано (0,58 г, 1,1 экв.) и триэтиламин (0,9 г, 3 экв.) и проводили реакцию в течение ночи при 60°C. Мониторинг реакции до ее завершения осуществляли с помощью ТСХ. Добавляли петролейный эфир (ПЭ) и фильтровали для получения 0,4 г продукта при выходе 43,5%.

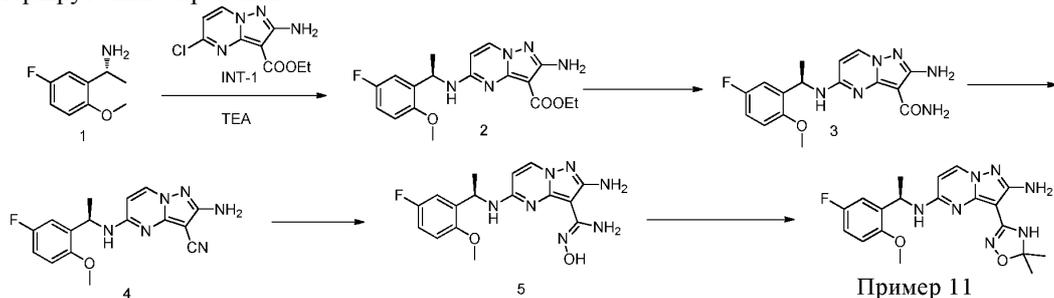
(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (0,4 г, 1 экв.), гидрохлорид гидроксилamina (0,18 г, 2 экв.) и карбонат калия (0,36 г, 2 экв.) последовательно добавляли в смесь абсолютный этанол:диоксан = 2:1 (15 мл) и проводили реакцию в течение ночи при 80°C. После завершения реакции добавляли воду и этилацетат для экстракции, сушили, образцы смешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 0,4 г продукта при выходе 91%.

Синтез соединения.

Пример 10: соединение 6 (0,2 г, 1 экв.) и 2,2-диметоксипропан (0,25 г, 4 экв.) добавляли в смешанный растворитель (6 мл) уксусная кислота : 1,2-дихлорэтан = 1:1, и проводили реакцию при температуре 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь подщелачивали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали, а образцы смешивали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,13 г продукта при выходе 59,1%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,92 (m, J = 13,3, 8,8, 3,7 Гц, 3H), 6,09 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 11.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: к соединению 1 (1,0 г, 1,5 экв.) добавляли 10 мл безводного этанола, затем

INT-1 (947 мг, 1,0 экв.) и ТЕА (1,6 мл, 3,0 экв.), соответственно. После замены азотом реакцию проводили в течение 18 часов при 60°C. Мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывал, что реакция завершилась. Затем этанол выпаривали. Затем в реакционную систему для экстракции добавляли воду (50 мл) и добавляли этилацетат (ЭА) (50 мл Х3). Фазы этилацетата объединяли, высушивали путем добавления безводного сульфата натрия, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 1,1 г соединения 2 (выход 86%).

(2) Синтез соединения 3: в колбу объемом 150 мл с тремя горловинами добавляли 50 мл толуола, охлаждали до температуры -10~0°C, затем продували толуол аммиаком до насыщения. При 0°C по каплям добавляли триметилалюминий (12,4 мл, 4,5 экв.), после добавления перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем охлаждали до 0°C, по каплям добавляли соединение 2 (1,1 г, 1,0 экв.) в толуоле, и повышали температуру до 80°C для протекания реакции в течение 18 часов после добавления. После того, как мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась, фильтровали и промывали кек этилацетатом, а фильтрат собирали. В фильтрат добавляли воду, жидкость отделяли, органическую фазу собирали, добавляли безводный сульфат натрия для высушивания, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 600 мг соединения 3 (выход 51%).

(3) Синтез соединения 4: оксихлорид фосфора (10 мл) добавляли к соединению 3 (600 мг, 1,0 экв.), перемешивали в течение 5 часов при 80°C, а завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Оксихлорид фосфора выпаривали, затем доводили рН до 7-8 с помощью водного раствора бикарбоната натрия, затем для экстракции и разделения добавляли этилацетат (40×3). Фазы ЭА объединяли, для высушивания добавляли безводный сульфат натрия, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии для получения 120 мг соединения 4 (выход 21%).

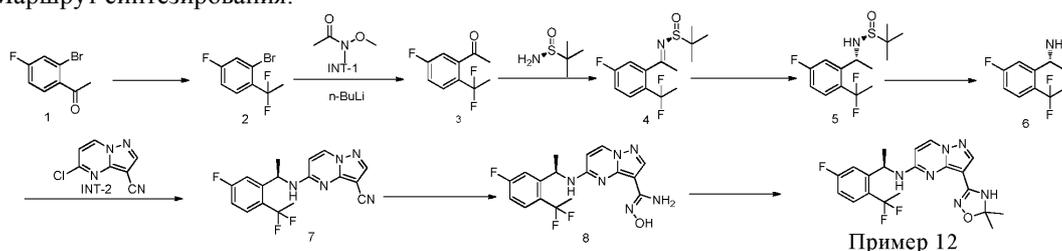
(4) Синтез соединения 5: абсолютный этанол (3 мл) и 1,4-диоксан (3 мл) добавляли к соединению 4 (80 мг, 1,0 экв.), затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (42,6 мг, 2,0 экв.) и карбонат калия (85 мг, 2 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 16 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, продукт фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией непосредственно для получения 70 мг соединения 5 (выход 79%).

Синтез.

Пример 11: 1 мл ледяной уксусной кислоты и 1,2-дихлорэтан (1 мл) добавляли к соединению 5 (70 мг, 1,0 экв.), затем добавляли 2,2-диметоксипропан (81 мг, 4 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 1 часа. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, растворитель выпаривали, затем в систему добавляли водный раствор бикарбоната натрия, рН доводили до 7~8, а затем для экстракции добавляли ЭА (10 мл Х3). Фазы ЭА объединяли, добавляли безводный сульфат натрия для высушивания, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 15 мг продукта (выход 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 - 6,82 (m, 3H), 5,84 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,24 - 5,13 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 12.

Маршрут синтезирования:



Пример 12

Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: к соединению 1 (15 г, 1,0 экв.) добавляли BAST (23 г, 1,5 экв.), заменяли газообразным азотом и реакция протекала при 70°C в течение 18 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что исходные материалы израсходованы, в реакционную систему для экстракции добавляли воду (100 мл), а затем эфир (100 мл), собирали эфирную фазу, затем для промывки и разделения добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты. Затем для промывки и разделения добавляли водный раствор бикарбоната натрия и один раз для промывки добавляли рассол, затем органическую фазу собирали и высушивали, эфир выпаривали при низкой температуре и очищали колоночной хроматографией с использованием чистого петролейного эфира для получения 9,6 г соединения 2 (выход 58%).

(2) Синтез соединения 3: безводный ТГФ (50 мл) добавляли к соединению 2 (5 г), охлаждали до -78°C, затем медленно по каплям добавляли n-BuLi (10,08 мл, 1,2 экв.), в течение 1 часа после добавления перемешивали при низкой температуре. Затем по каплям добавляли INT-1 (1,6 г, 1,2 экв.) в ТГФ, и реакция протекала в течение 1 ч при температуре после добавления. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, в реакционную систему для гашения добавляли водный раствор хлорида аммония, затем для экстракции добавляли ЭА. Фазы ЭА собирали, высушивали над безводным сульфатом

натрия, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 680 мг соединения 3 (выход 16%).

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (680 мг, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (8 мл), затем добавляли R-трет-бутилсульфинамид (814,6 мг, 2 экв.), а затем -тетраэтилтитанат (1,56 г, 2 экв.) и проводили реакцию при 60°C в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, реакционный раствор вылили в воду, твердые вещества осаждали, фильтровали, фильтрат собирали, экстрагировали водой и ЭА, фазу ЭА собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 900 мг соединения 4 (выход 87%).

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (900 мг, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл), охлаждали до -50°C, порциями добавляли боргидрид натрия (224 мг, 2 экв.), а затем температуру постепенно повышали до комнатной в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, в реакционную систему добавляли воду, затем для экстракции добавляли ЭА (30 мл Х3), собирали фазу ЭА, добавляли безводный сульфат натрия для высушивания, выпаривали и очищали колоночной хроматографией для получения 115 мг соединения 5 (выход 12,7%).

(5) Синтез соединения 6: гидрохлорид диоксана (2 мл) добавляли к соединению 5 (115 мг, 1,0 экв.), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, растворитель удаляли. Для корректировки показателя pH до 7-8 добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, затем для экстракции многократно добавляли дихлорметан и метанол. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали для получения 80 мг соединения 6 (выход 95%).

(6) Синтез соединения 7: к соединению 6 (80 мг, 1,0 экв.) добавляли безводный этанол (10 мл), а затем - INT-2 (84 мг, 1,1 экв.) и ТЕА (0,17 мл, 3,0 экв.), соответственно. После замены азотом реакцию проводили в течение 18 ч при 60°C. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, этанол испаряли. Затем в реакционную систему для экстракции добавляли воду и ЭА (10 мл Х3). Фазы этилацетата объединяли, высушивали путем добавления безводного сульфата натрия, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 120 мг соединения 7 (выход 88%).

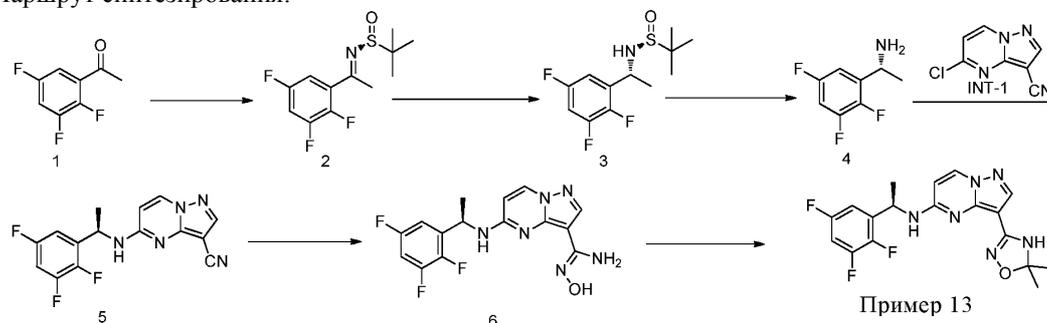
(4) Синтез соединения 8: абсолютный этанол (1,2 мл) и 1,4-диоксан (0,4 мл) добавляли к соединению 4 (120 мг, 1,0 экв.), затем добавляли гидрохлорид гидроксилламина (63,9 мг, 2,0 экв.) и карбонат калия (127,5 мг, 2,0 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 16 ч. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, продукт фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией непосредственно для получения 100 мг соединения 8 (выход 76%).

Синтез.

Пример 12: ледяную уксусную кислоту (1 мл) и 1,2-дихлорэтан (1 мл) добавляли к соединению 8 (100 мг, 1,0 экв.), затем добавляли 2,2-диметоксипропан (112 мг, 4 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 1 часа. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, растворитель выпаривали, затем в систему добавляли водный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 7-8, а затем для экстракции добавляли ЭА (20 мл Х3). Фазы ЭА объединяли, для высушивания добавляли безводный сульфат натрия, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии для получения 40 мг продукта примера 14 (выход 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 6,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 1,87 (t, J = 18,2 Гц, 3H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).

Пример 13.

Маршрут синтезирования:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1 (3 г, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (10 мл), затем добавляли R-трет-бутилсульфинамид (4,17 г, 2,0 экв.), а затем -тетраэтилтитанат (7,86 г, 2,0 экв.) и проводили реакцию при 60°C в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, реакционный раствор выливали в воду, осаждали твердые вещества, фильтровали, фильтрат собирали и экстрагировали водой и ЭА (150 мг Х3). Фазы ЭА собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 3,8 г соединения 2 (выход 97%).

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (3,8 г, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (40 мл), охлаждали до -50°C , порциями добавляли боргидрид натрия (1,04 г, 2,0 экв.), а затем температуру постепенно повышали до комнатной для протекания реакции в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, в реакционную систему добавляли воду, затем для экстракции добавляли ЭА (100 мл ХЗ). Фазу ЭА собирали, для высушивания добавляли безводный сульфат натрия, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии для получения 1,2 г соединения 3 (выход 31%).

(3) Синтез соединения 4: гидрохлорид диоксана добавляли к соединению 3 (1,2 г, 1,0 экв.) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, растворитель удаляли. Для корректировки показателя рН до 7-8 добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, затем для экстракции многократно добавляли дихлорметан и метанол. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали для получения 700 мг соединения 4 (выход 93%).

(4) Синтез соединения 5: К соединению 4 (700 мг, 1,0 экв.) добавляли 10 мл безводного этанола, затем INT-1 (783 мг, 1,1 экв.) и TEA (1,2 мл, 3,0 экв.), соответственно. После замены азотом реакцию проводили в течение 18 часов при 60°C . Мониторинг с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывал, что реакция завершилась. Затем этанол выпаривали. Затем в реакционную систему для экстракции добавляли воду и ЭА (50 мл ХЗ). Фазы ЭА объединяли, высушивали путем добавления безводного сульфата натрия, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 900 мг соединения 5 (выход 71%).

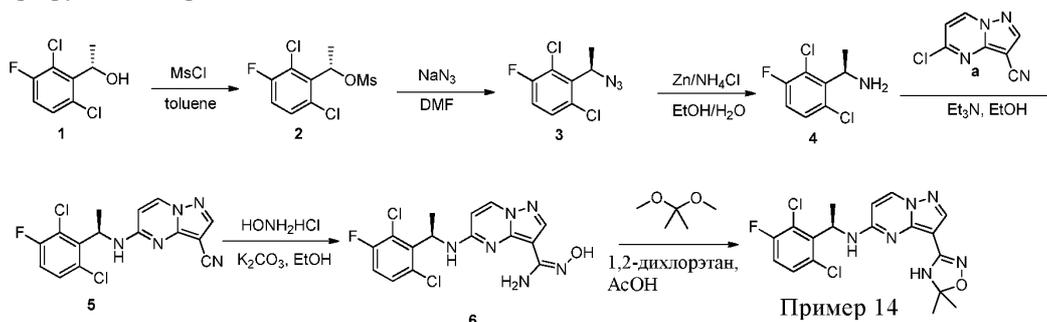
(4) Синтез соединения 6: абсолютный этанол (8 мл) и 1,4-диоксан (4 мл) добавляли к соединению 5 (900 мг, 1,0 экв.), затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (394,6 мг, 2,0 экв.) и карбонат калия (783,6 мг, 2,0 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 16 часов. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, продукт фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией непосредственно для получения 730 мг соединения 6 (выход 74%).

Синтез.

Пример 13: ледяную уксусную кислоту (7 мл) и 1,2-дихлорэтан (7 мл) добавляли к соединению 8 (700 мг, 1,0 экв.), затем добавляли 2,2-диметоксипропан (832 мг, 4,0 экв.) и заменяли газообразным азотом, реакция протекала при 80°C в течение 1 часа. Когда мониторинг ТСХ показывал, что реакция завершилась, растворитель выпаривали, затем в систему добавляли водный раствор бикарбоната натрия, рН доводили до 7-8, а затем для экстракции добавляли ЭА (30 мл ХЗ). Фазы ЭА объединяли, добавляли безводный сульфат натрия для высушивания, фильтровали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 42 мг продукта (выход 5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,3, 4,9$ Гц, 2H), 6,17 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,60 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,51 (s, 3H).

Пример 14.

Маршрут синтезирования:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: 10 г соединения 1 и MsCl (7,1 г, 1,3 экв.) растворяли с помощью толуольного растворителя в круглодонной колбе объемом 250 мл, затем добавляли триэтиламин (7,3 г, 1,5 экв.) в качестве основания и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. Мониторинг с помощью ТСХ показывал, что реакция завершилась. Органическую фазу экстрагировали, высушивали, выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением петролейный эфир: этилацетат (10:1) для получения 13,1 г бледно-желтой жидкости соединения 2.

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (13 г) помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавляли ДМФА (60 мл) в качестве растворителя, а затем NaN_3 (5,9 г, 2,0 экв.), реакцию проводили при 50°C в течение 3,5 часа, а завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Выполняли экстракцию с применением воды и этилацетата, органическую фазу высушивали и выпаривали. Очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (10: 1) для получения 10,2 г соединения 3.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (10,2 г) помещали в круглодонную колбу на 250 мл. Этанол

(102 мл) и воду (34 мл) (3: 1) добавляли в качестве смешанного растворителя, затем добавляли Zn (3,7 г, 1,3 экв.) и NH₄Cl (5,85 г, 2,5 экв.), кипятили с обратным холодильником до 80°C в течение 6 часов, и осуществляли контроль реакции до ее завершения. Органическую фазу фильтровали, экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали и выпаривали. Очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (10: 1) для получения 7,3 г соединения 4.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (1,5 г) помещали в круглодонную колбу на 100 мл, затем добавляли соединение а (1,56 г, 1,2 экв.), триэтиламин (3 мл, 3 экв.) и этанол (50 мл) в качестве растворителя, кипятили с обратным холодильником, осуществляли мониторинг реакции и ее завершение примерно через 2 часа. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (3:1) для получения 2,1 г соединения 5.

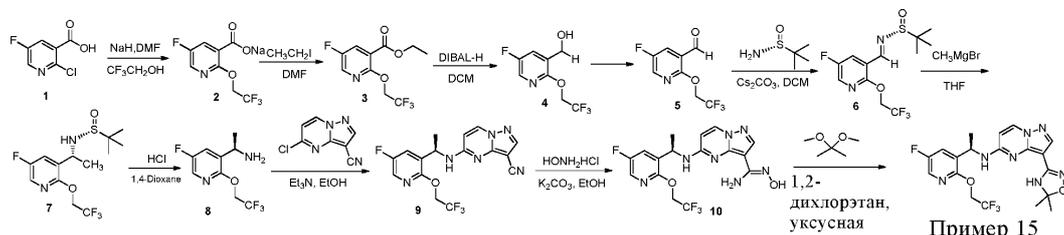
(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (1,0 г) помещали в круглодонную колбу на 100 мл, затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,12 г, 5,6 экв.) и безводный карбонат калия (2,2 г, 5,6 экв.), затем добавляли этанол (50 мл) в качестве растворителя и кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение ночи, и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (3:1) для получения 0,6 г соединения 6.

Синтез.

Пример 14: соединение 6 (0,2 г) взвешивали в круглодонной колбе на 50 мл, затем добавляли 2,2-диметоксипропан (0,22 г, 4 экв.), 1,2-дихлорэтан (4 мл) и уксусную кислоту (4 мл) в виде смешанного растворителя, кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2 часов, и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Для нейтрализации уксусной кислоты в реакционную систему добавляли небольшое количество воды и насыщенный бикарбонат натрия, затем экстрагировали с помощью дихлорметана. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси дихлорметан : метанол (30: 1) для получения 66 мг конечного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 8,59 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,40 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Пример 15.

Маршрут синтезирования:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: в круглодонную колбу на 100 мл добавляли ДМФА (20 мл) в качестве реакционного растворителя, затем температуру снижали до 0°C, медленно добавляли NaN (1,71 г, 2,5 экв., 42,9 ммоль) и снижали температуру в течение примерно 30 мин после добавления. Порциями добавляли 2-хлор-5-фторникотиновую кислоту (3 г, 17,1 ммоль), затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры для протекания реакции в течение 4 ч, затем температуру повышали до 75°C и в течение ночи получали соединение 2, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

(2) Синтез соединения 3: воспользовавшись соединением 2 в качестве основы, по каплям добавляли йодэтан (4,01 г, 1,5 экв., 25,7 ммоль), а затем через полчаса реакцию останавливали. Сначала выпариванием удаляли большое количество ДМФА, а затем экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (20: 1) для получения 1,3 г соединения 3.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (1,3 г, 4,87 ммоль) помещали в колбу на 100 мл с тремя горловинами, в атмосфере азота добавляли дихлорметан (DCM) (20 мл) в качестве растворителя, затем температуру понижали до -78°C. После стабилизации по каплям добавляли DIBAL-H (3,4 мл, 1,05 экв., 5,11 ммоль) и поддерживали температуру на уровне -78°C в течение примерно 1 часа. Мониторинг реакции осуществляли до ее завершения. Для гашения реакции с получением нерастворимого твердого вещества добавляли воду и метанол, затем добавляли небольшое количество раствора NaOH, и твердое вещество исчезало. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM, высушивали над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (20: 1) для получения 0,63 г соединения 4.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (0,63 г, 2,8 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 100 мл, в качестве растворителя добавляли этилацетат (10 мл), затем добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (IBX) (1,88 г, 2,4 экв., 6,72 ммоль) и проводили реакцию при 80°C. Реакция завершилась при-

мерно через 2 часа. Затем реакционную смесь фильтровали с отсасыванием через воронку с песчаным стержнем и промывали этилацетатом. Фильтрат собирали и концентрировали выпариванием с получением 0,35 г соединения 5. Молекулярная масса на пике масс-спектра, показанного массой жидкости, была на 18 больше, чем у соединения, что означало связывание одной воды и не влияло на следующую реакцию.

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (0,35 г, 1,57 ммоль) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, затем взвешивали в круглодонной колбе (R)-трет-бутилсульфинамид (0,29 г, 1,5 экв., 2,35 ммоль) и карбонат цезия (0,36 г, 0,7 экв., 1,1 ммоль), добавляли в качестве реакционного растворителя дихлорметан (10 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение примерно 2 часов. Реакция завершалась примерно через 2 часа, для экстракции добавляли дихлорметан и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (10:1) для получения 0,6 г соединения 6.

(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (0,6 г, 1,84 ммоль) помещали в колбу на 100 мл с тремя горловинами, в качестве реакционного растворителя добавляли безводный ТГФ (10 мл) и температуру снижали до -20°C под защитой азота. После того, как устанавливалась постоянная температура, медленно по каплям добавляли метилбромид магния (2,2 мл, 1,2 экв., 2,21 ммоль) в тетрагидрофуране, а затем повышали температуру для протекания реакции. После протекания реакции в течение ночи оставалось большое количество исходного материала, и затем добавляли метилбромид магния в растворе тетрагидрофурана (2,2 мл). После того, как температура возвращалась к комнатной температуре, осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Затем выполняли экстракцию с помощью этилацетата, высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (1,5:1) для получения 0,2 г соединения 7.

(7) Синтез соединения 8: соединение 7 (0,2 г, 0,3 ммоль) добавляли в круглодонную колбу на 50 мл, добавляли $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (3 мл) и метанол (3 мл). Реакцию завершали при комнатной температуре в течение примерно 1 часа, для нейтрализации реакции добавляли раствор NaHCO_3 , а затем для экстракции добавляли этилацетат и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали для получения 0,1 г соединения 8.

(8) Синтез соединения 9: соединение 8 (0,1 г, 0,42 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли 5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил (90 мг, 1,2 экв, 0,51 ммоль), триэтиламин (0,13 г, 3 экв.) и этанол (10 мл) в качестве растворителя, кипятили с обратным холодильником и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение примерно через 2 часа. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (3:1) для получения 55 мг соединения 9.

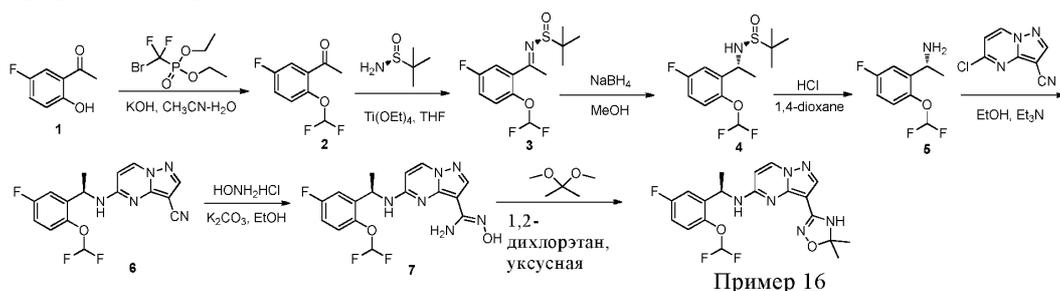
(9) Синтез соединения 10: соединение 9 (55 мг, 0,15 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли гидрохлорид гидросиламина (56 мг, 5,6 экв.) и безводный карбонат калия (113 мг, 5,6 экв.), затем добавляли этанол (5 мл) в качестве растворителя, кипятили с обратным холодильником при 80°C , и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (3:1) для получения 41 мг соединения 10.

(10) Синтез.

Пример 15: соединение 10 (41 мг, 0,1 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли 2,2-диметоксипропан (61,95 мг, 6 экв, 0,6 ммоль), 1,2-дихлорэтан (2 мл) и уксусную кислоту (2 мл) в виде смешанного растворителя, кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2 часов и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Для нейтрализации уксусной кислоты в реакционную систему добавляли небольшое количество воды и насыщенный бикарбонат натрия, затем экстрагировали с помощью дихлорметана. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси дихлорметан : метанол (30:1) для получения 15 мг конечного соединения.

Пример 16.

Маршрут синтеза:



Этапы реакции.

(1) Синтез соединения 2: соединение 1 (5 г, 32,5 ммоль) добавляли в колбу на 250 мл с тремя горловинами. В качестве реакционного растворителя добавляли смесь ацетонитрила и воды (1:1) (100 мл). Температуру понижали до -78°C под защитой азота. В процессе охлаждения при -50°C реакционная сис-

тема смерзлась до монолитного состояния. Затем медленно по каплям добавляли диэтилбромфторметилфосфонат (17,3 г, 2 экв., 65 ммоль). После добавления температуру повышали до комнатной и перемешивали в течение примерно 4 ч. После осуществления мониторинга и завершения реакции, для экстракции добавляли этилацетат и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (19: 1) для получения 5,6 г соединения 2, которое не имело пика поглощения в масс-спектре.

(2) Синтез соединения 3: соединение 2 (3,04 г, 14,9 ммоль) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, затем добавляли (R)-трет-бутилсульфинамид (3,62 г, 2 экв., 29,8 ммоль) и тетраэтилтитанат (8,5 г, 2,5 экв., 37,3 ммоль). В качестве реакционного растворителя использовали безводный ТГФ (20 мл), а реакцию проводили при температуре 80°C в течение около 4 часов. После осуществления мониторинга и завершения реакции, после добавления воды, фильтрования через целит, промывки с последующим экстрагированием с помощью этилацетата и высушивания над Na_2SO_4 , в реакционной системе образовывалось большое количество твердого вещества. Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (4:1) для получения 4,827 г соединения 3.

(3) Синтез соединения 4: соединение 3 (4,827 г, 15,7 ммоль) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, в качестве растворителя использовали безводный метанол (10 мл), и медленно добавляли на ледяной бане боргидрид натрия (1,487 г, 2,5 экв., 39,3 ммоль). После добавления температуру повышали и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции для экстракции медленно добавляли воду и этилацетат, высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (1,5:1) для получения 1,82 г соединения 4.

(4) Синтез соединения 5: соединение 4 (1,82 г, 0,3 ммоль) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл, а затем добавляли $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (5 мл) и метанол (5 мл). Реакцию завершали при комнатной температуре в течение примерно 1 часа, для нейтрализации реакции добавляли раствор NaHCO_3 , а затем для экстракции добавляли этилацетат и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали для получения 1,4 г соединения 6.

(5) Синтез соединения 6: соединение 5 (0,5 г, 2,44 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли 5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил (0,52 г, 1,2 экв, 2,93 ммоль), триэтиламин (0,65 мл, 2 экв.) и этанол (10 мл) в качестве растворителя, кипятили с обратным холодильником и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение примерно через 2 ч. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси петролейный эфир : этилацетат (3:1) для получения 0,53 г соединения 6.

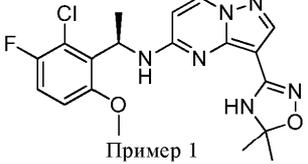
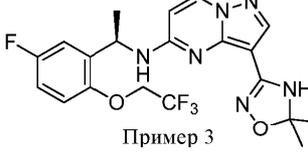
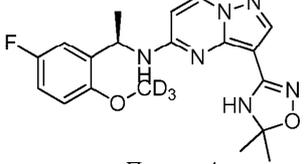
(6) Синтез соединения 7: соединение 6 (0,53 г, 1,53 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,59 г, 5,6 экв.) и безводный карбонат калия (1,18 г, 5,6 экв.), затем добавляли этанол (10 мл) в качестве растворителя, кипятили с обратным холодильником при 80°C, и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Небольшое количество этанола выпаривали, для экстракции добавляли воду и этилацетат. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси дихлорметан : метанол (30:1) для получения 420 мг соединения 7.

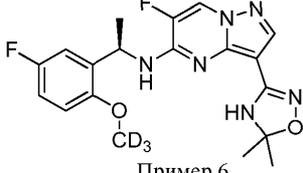
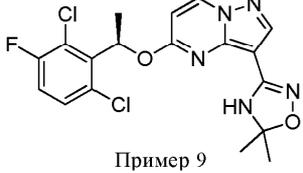
Синтез.

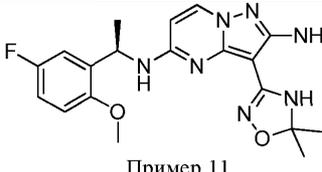
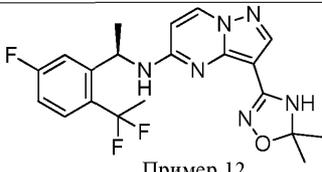
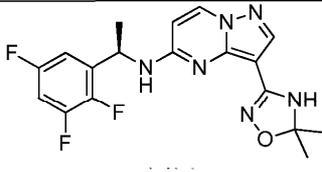
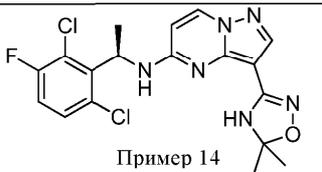
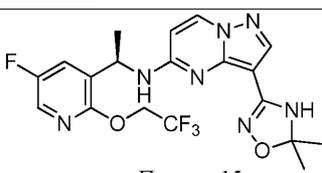
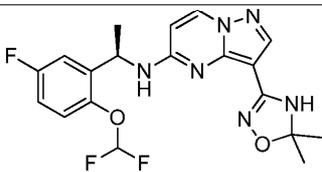
Пример 16: соединение 7 (420 мг, 1,1 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 50 мл, затем добавляли 2,2-диметоксипропан (0,46 г, 4 экв, 4,44 ммоль), 1,2-дихлорэтан (3 мл) и уксусную кислоту (3 мл) в виде смешанного растворителя, кипятили с обратным холодильником при 80°C и осуществляли мониторинг реакции и ее завершение. Для нейтрализации уксусной кислоты в реакционную систему добавляли небольшое количество воды и насыщенный бикарбонат натрия, затем экстрагировали с помощью дихлорметана. Далее очищали колоночной хроматографией с применением смеси дихлорметан:метанол (30:1) для получения 26 мг конечного соединения.

Примеры 1-16 сведены в табл. 1-1 ниже.

Таблица 1-1

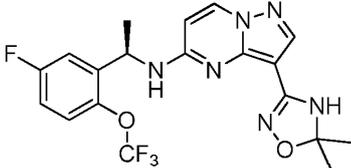
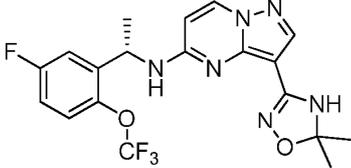
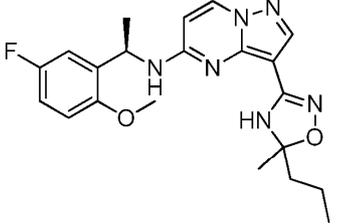
Последовательный номер	Структурная формула	Данные, характеризующие соединения (MS/Н ЯМР)
Пример 1	 <p style="text-align: center;">Пример 1</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,25–8,12 (m, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 9,1, 8,2 Гц, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 6,08 (t, <i>J</i> = 30,1 Гц, 4H), 3,91 (s, 2H), 1,58 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 8H).
Пример 2	 <p style="text-align: center;">Пример 2</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (ddd, <i>J</i> = 10,8, 9,2, 5,3 Гц, 1H), 6,75 (td, <i>J</i> = 9,4, 3,7 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,79–5,59 (m, 2H), 4,03 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 2H), 1,72–1,64 (m, 5H), 1,60 (s, 3H).
Пример 3	 <p style="text-align: center;">Пример 3</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,29–8,10 (m, 2H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,00–6,92 (m, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 6,08 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,53–4,29 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
Пример 4	 <p style="text-align: center;">Пример 4</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,3 Гц, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,86 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,44 (s, 3H).

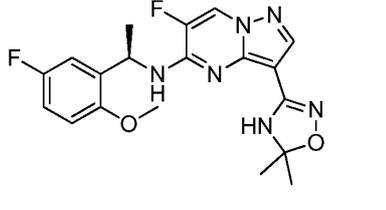
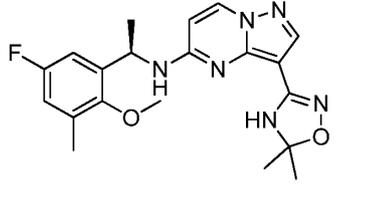
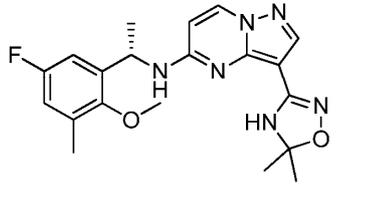
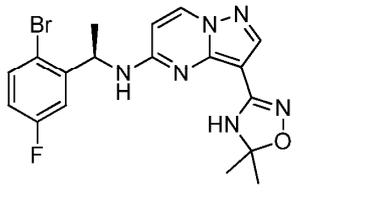
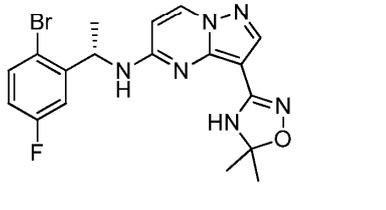
Пример 5	 <p style="text-align: center;">Пример 5</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 5,38 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). Масс-спектрометрия (MS): 373 (M + H ⁺).
Пример 6	 <p style="text-align: center;">Пример 6</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,87 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,44 (s, 3H).
Пример 7	 <p style="text-align: center;">Пример 7</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,07 (dt, <i>J</i> = 7,9, 3,9 Гц, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 7,4, 2,6 Гц, 1H), 6,33 – 6,21 (m, 2H), 5,58 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,62 – 1,55 (m, 6H).
Пример 8	 <p style="text-align: center;">Пример 8</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,54 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,9, 7,9 Гц, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,61 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,71 (dd, <i>J</i> = 27,5, 10,7 Гц, 2H), 1,86 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,58 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 6H).
Пример 9	 <p style="text-align: center;">Пример 9</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,8, 8,0 Гц, 1H), 6,59 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 1,81 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Пример 10	 <p>Пример 10</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6,92 (m, <i>J</i> = 13,3, 8,8, 3,7 Гц, 3H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H).
Пример 11	 <p>Пример 11</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,82 (m, 3H), 5,84 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,24 – 5,13 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H).
Пример 12	 <p>Пример 12</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 1,87 (t, <i>J</i> = 18,2 Гц, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).
Пример 13	 <p>Пример 13</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 8,3, 4,9 Гц, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 5,49 – 5,37 (m, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H).
Пример 14	 <p>Пример 14</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 8,59(d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,55(d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,97(s, 1H), 7,52(brs, 1H), 7,40(t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,51(d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,65-5,59(m, 1H), 1,59(d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,48(s, 3H), 1,39(s, 3H).
Пример 15	 <p>Пример 15</p>	[M + H] ⁺ 454,1
Пример 16	 <p>Пример 16</p>	[M + H] ⁺ 421,1

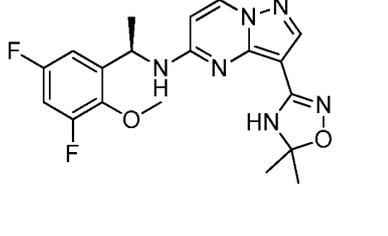
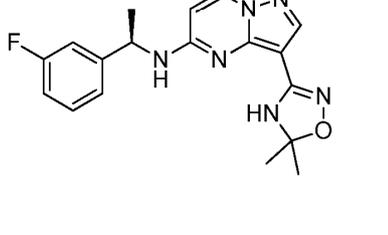
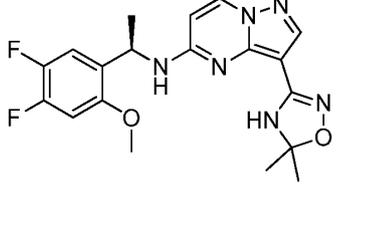
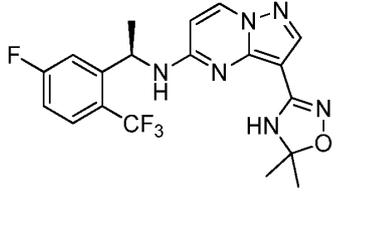
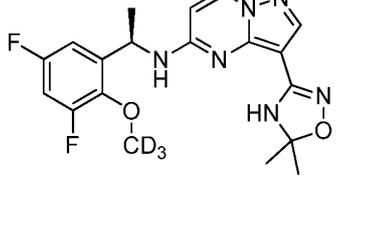
Между тем, со ссылкой на приведенные выше примеры, были синтезированы примеры 17-83, как подробно описано в табл. 1-2.

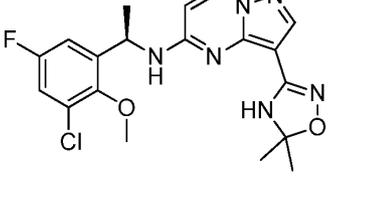
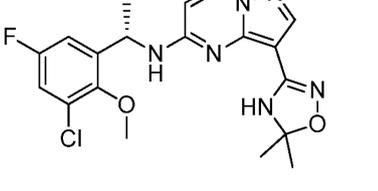
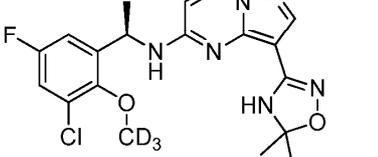
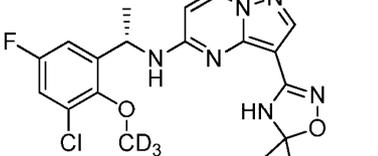
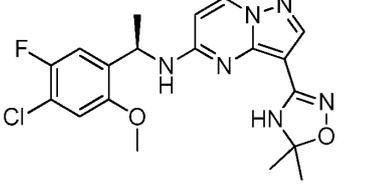
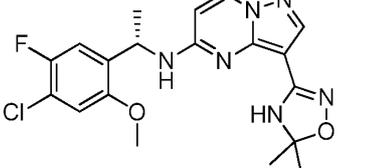
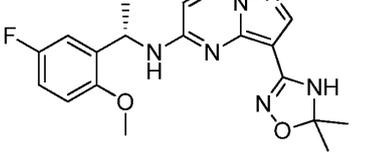
Таблица 1-2

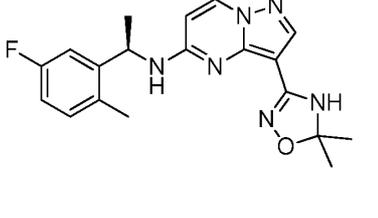
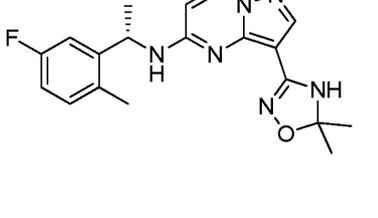
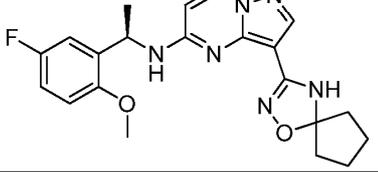
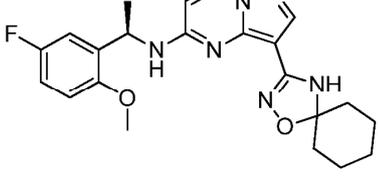
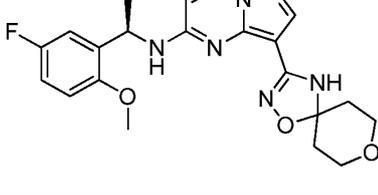
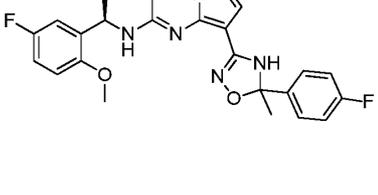
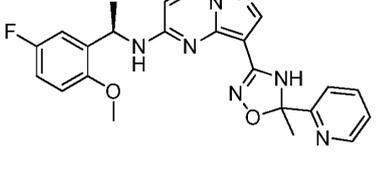
Пример	Структурная формула соединения	Данные, характеризующие соединения (MS/Н ЯМР)
17		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 – 8,16 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,00 (ddd, $J = 9,0, 7,5, 3,1$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,38 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,57 (m, 6H).
18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 – 8,11 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Гц, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 9H).
19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (dd, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,8, 3,0$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J = 2,8$ Гц, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

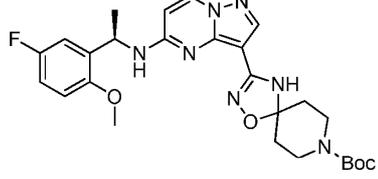
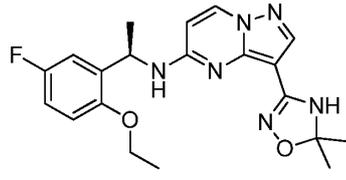
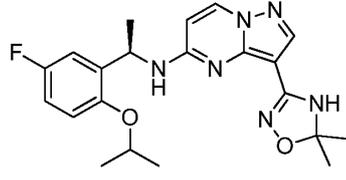
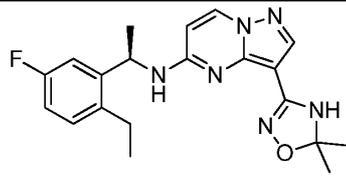
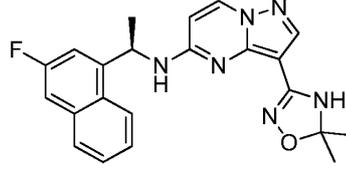
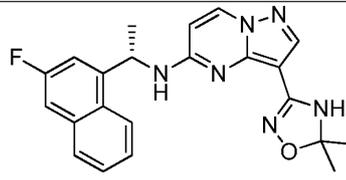
20		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,36 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,62 (m, 6H), 1,44 (s, 3H).
21		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,57 (s, 3H)
22		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,80 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H).
23		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,39 – 5,28 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,43 (s, 3H).
24		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,71 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 5,34 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Гц, 4H), 1,43 (s,

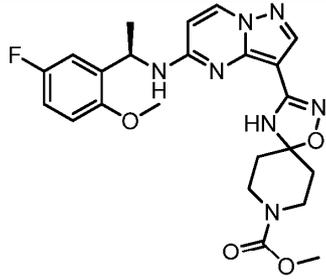
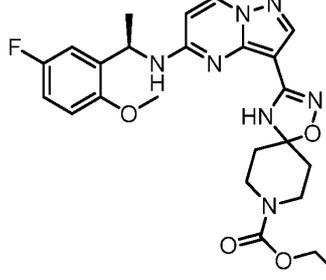
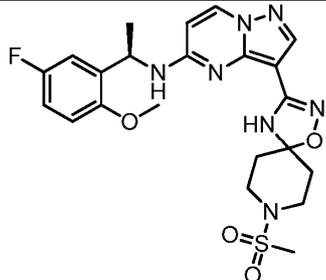
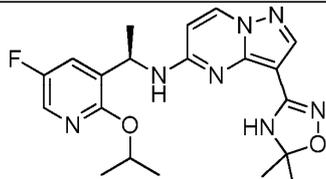
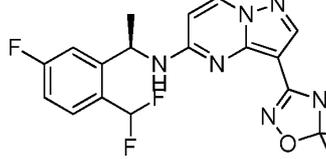
		3H).
25		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Гц, 2H), 7,04 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,14 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,57 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,41 (s, 3H).
26		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,83 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 5,47 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,42 (s, 3H).
27		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,01 – 4,90 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,39 (s, 3H).
28		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,1, 2,9$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,72 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,33 (s, 3H).
29		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,69 (t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,47 (s, 3H).

30		$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,16 (t, $J = 3,8$ Гц, 2H), 6,86 (ddd, $J = 8,8, 2,9, 1,8$ Гц, 1H), 6,75 (ddd, $J = 11,1, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 6,27 – 6,10 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,53 (s, 3H).
31		$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,33 (td, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,97 (tdd, $J = 8,5, 2,5, 0,8$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,08 – 4,91 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).
32		$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 10,7, 8,9$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 11,7, 6,5$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,74 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,29 – 5,21 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,47 (s, 3H).
33		$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,19 (d, $J = 4,3$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,2, 1,3$ Гц, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,44 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
34		$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,16 (t, $J = 3,8$ Гц, 2H), 6,86 (ddd, $J = 8,8, 2,9, 1,8$ Гц, 1H), 6,75 (ddd, $J = 11,1, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,53 (s, 3H).

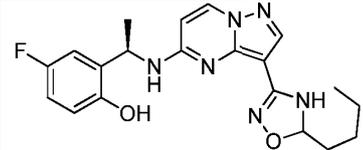
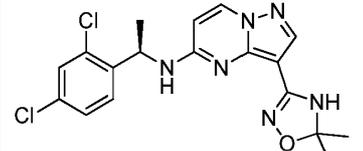
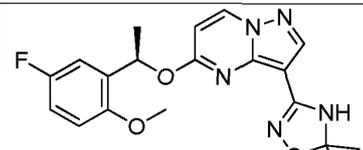
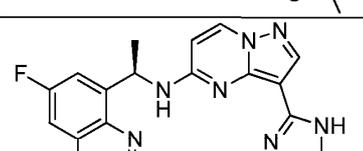
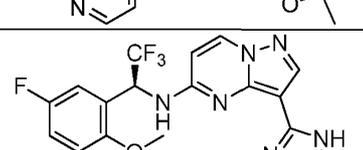
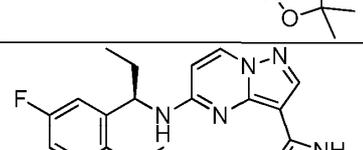
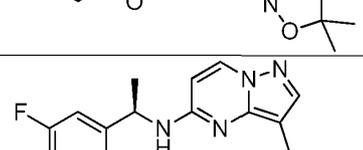
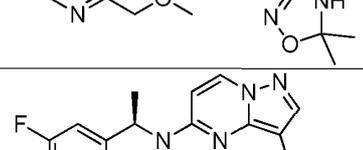
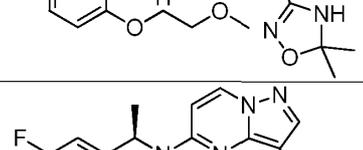
35		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 7,07 (dt, $J = 7,9, 3,9$ Гц, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 45,3$ Гц, 1H), 6,32 – 6,19 (m, 2H), 5,58 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,61 – 1,56 (m, 6H).
36		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,03 (dd, $J = 7,7, 3,0$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 6,14 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 5,76 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,60 – 1,56 (m, 6H).
37		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,03 – 7,01 (m, 2H), 6,25 – 6,23 (m, 3H), 5,57 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).
38		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,01 – 7,00 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,62 – 5,51 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,60 – 1,56 (m, 6H).
39		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,29 – 5,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,45 (s, 3H).
40		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,28 – 5,18 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,46 (s, 3H).
41		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,09 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 3,4$ Гц, 6H).

42		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 – 8,13 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,3$, 5,7 Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,9$, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (td, $J = 8,3$, 2,8 Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J = 28,0$ Гц, 2H), 5,12 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
43		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 – 8,10 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,3$, 5,7 Гц, 1H), 7,02 (dt, $J = 9,3$, 4,6 Гц, 1H), 6,87 (td, $J = 8,2$, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,37 (d, $J = 55,7$ Гц, 2H), 5,12 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).
44		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 6,08 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,27 – 1,64 (m, 8H), 1,26 (s, 3H).
45		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (t, $J = 3,8$ Гц, 2H), 7,01 – 6,81 (m, 3H), 6,07 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 5,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,84 (ddd, $J = 42,1$, 36,8, 11,4 Гц, 8H), 1,42 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 1,26 (s, 3H).
46		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 – 8,13 (m, 2H), 7,02 – 6,84 (m, 3H), 6,17 – 6,02 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (ddd, $J = 19,8$, 9,0, 5,2 Гц, 4H), 2,00 (ddd, $J = 20,9$, 13,3, 4,5 Гц, 4H), 1,26 (s, 3H).
47		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,73 – 7,60 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,03 – 6,69 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,12 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,38–5,24 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,53 (dd, $J = 6,7$, 3,7 Гц, 3H), 1,26 (s, 3H).
48		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (dd, $J = 22,0$, 4,5 Гц, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,84 – 7,58 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 40,0$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J = 11,8$, 5,9 Гц, 1H), 7,13 – 6,75 (m, 3H), 6,02 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,82 (dd, $J = 17,0$, 10,2 Гц, 1H),

		5,34 (s, 1H), 3,87 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,95 (d, $J = 12,4$ Гц, 3H), 1,61 (dd, $J = 11,8, 6,8$ Гц, 3H).
49		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (dd, $J = 19,6, 6,8$ Гц, 2H), 7,05 – 6,77 (m, 3H), 6,15 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,62 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 – 3,17 (m, 4H), 2,13 – 1,62 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 17,8$ Гц, 9H), 1,26 (s, 3H).
50		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 – 8,16 (m, 2H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 6,08 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H).
51		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 – 8,13 (m, 2H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 6,05 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,59 (dt, $J = 12,1, 6,0$ Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,41 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).
52		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J = 10,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,94 (td, $J = 8,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 19,7$ Гц, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 7,5$ Гц, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).
53		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,88 (dd, $J = 6,0, 3,6$ Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (ddd, $J = 20,2, 9,5, 2,5$ Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 1,71 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,22 (d, $J = 31,4$ Гц, 6H).
54		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,88 (dd, $J = 6,0, 3,6$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 6,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,35 (ddd, $J = 23,9, 9,5, 2,5$ Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,60 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,72 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,22 (d, $J =$

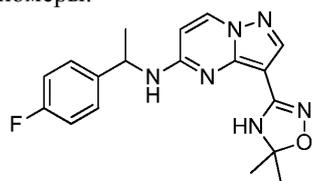
		32,7 Гц, 6H).
55		^1H ЯМР (400 МГц, CH_3Cl) δ : 8,20 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,94 (t, $J = 10,7$ Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,08 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
56		^1H ЯМР (400 МГц, CH_3Cl) δ : 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,93 (t, $J = 9,3$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,39-3,27 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,33-1,28 (m, 3H).
57		^1H ЯМР (400 МГц, CH_3Cl) δ : 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 6,15 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,41 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H).
58		$[\text{M} + \text{H}]^+$ 414,2
59		$[\text{M} + \text{H}]^+$ 405,1

60		$[M + H]^+$ 440,1
61		$[M + H]^+$ 414,2
62		$[M + H]^+$ 406,2
63		$[M + H]^+$ 412,2
64		$[M + H]^+$ 426,2
65		$[M + H]^+$ 371,2
66		$[M + H]^+$ 415,2
67		$[M + H]^+$ 355,1
68		$[M + H]^+$ 371,1

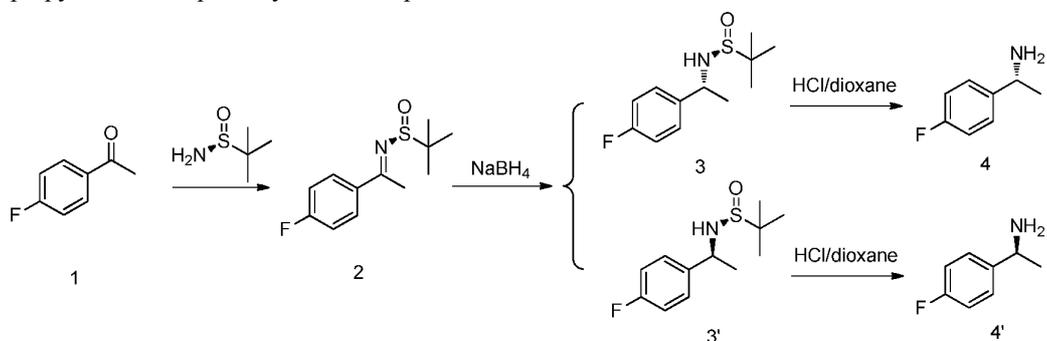
69		$[M + H]^+$ 399,2
70		$[M + H]^+$ 405,1/407,1
71		$[M + H]^+$ 386,1
72		$[M + H]^+$ 407,2
73		$[M + H]^+$ 439,1
74		$[M + H]^+$ 399,2
75		$[M + H]^+$ 400,2
76		$[M + H]^+$ 429,2
77		$[M + H]^+$ 443,2

78		$[M + H]^+$ 386,2
79		$[M + H]^+$ 411,1
80		$[M + H]^+$ 411,1
81		$[M + H]^+$ 385,2
82		$[M + H]^+$ 386,2
83		$[M + H]^+$ 397,2

Пример 84. Пример 25 и их энантиомеры.



Маршрут синтеза промежуточных хиральных аминных соединений:

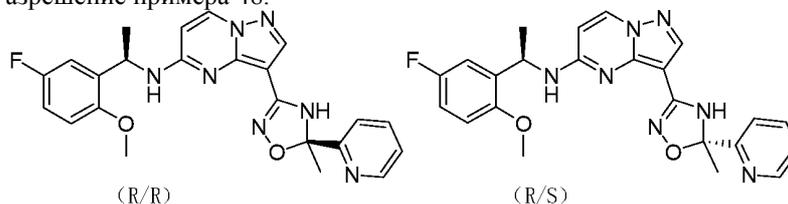


Синтез примера 84 относится к синтезу хирального аминного промежуточного соединения 4 в примере 12.

В качестве исходных материалов для получения имина использовали р-фторацетофенон и (R)-трет-бутилсульфинамид, который восстанавливали с помощью боргидрида натрия, а затем получали диастереомерную пару: соединение 3 и соединение 3'. Эти два соединения разделяли с помощью колоночной

хроматографии, а затем удаляли трет-бутилсульфинильную группу для получения двух промежуточных хиральных аминных соединений с R- и S-конфигурацией. Два промежуточных хиральных аминных соединения вводили в реакцию отдельно для получения соединения примера 84, т.е. соединений R- (т.е. пример 25) и S-конфигурации. Эти два промежуточных хиральных аминных соединения смешивали для получения соединения примера 84, которое представляло собой рацемат.

Пример 85. Разрешение примера 48.



Два соединения разделяли путем получения жидкой фазы при следующих условиях разделения.

Приборы: Waters2525 & Waters2767; Колонка: Innoval ODS-2 (30 × 100 мм, 5 мкм); Расход: 15,0 мл/мин, длина волны обнаружения: 254 нм; Растворитель: Метанол, концентрация образца составляла 12 мг/мл; Объем впрыска: 0,5 мл, длительность задержки: 24 секунды; Пороговое значение: 20 000, график: 2,00, Мобильная фаза.

А: вода (содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты), В; метанол.

Программа градиента:

t (мин)	Фаза А	Фаза В
0	41	59
22	41	59
25	10	90
27	10	90
28	41	59
30	41	59

Тестовый пример 1. Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению против ROS1, NTRK и ALK и их устойчивых к лекарственным средствам киназ.

Ингибирование активности протеинкиназы соединениями осуществляли на экспериментальной платформе Radio-tagged HotSpot kinase разработанной в компании Reaction Biology Corporation. Приготовили свежий реакционный раствор (20 ммоль/л HEPES pH 7,5; 10 ммоль/л MgCl₂, 1 ммоль/л EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 ммоль/л Na₃VO₄, 2 ммоль/л DTT, 1% ДМСО) содержащий соответствующие субстраты, затем в вышеупомянутый раствор добавляли кофактор и тестируемую киназу и аккуратно перемешивали. Для добавления раствора тестируемого соединения в ДМСО в каждую лунку применяли систему пипетирования Echo550 (в холостую контрольную группу добавляли соответствующий объем ДМСО), затем для запуска реакции добавляли ³³P-АТФ (с конечной удельной активностью 0,01 мкКи/мкл). Реакционный раствор инкубировали при комнатной температуре в течение 120 мин. Инкубированный реакционный раствор переносили на бумагу для ионообменной хроматографии P81 (Whatman # 3698-915), элюировали 0,75% раствором фосфорной кислоты и определяли количество радиоактивного фосфорилированного субстрата, оставшегося на бумаге для хроматографии.

В табл. 2 приведен показатель IC₅₀ ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению против ROS1, NTRK и ALK и их устойчивых к лекарственным средствам киназ, где а < 0,5 нмоль/л, 0,5 нмоль/л ≤ В ≤ 5,0 нмоль/л, 5,0 нмоль/л < С < 50 нмоль/л, 50 нмоль/л ≤ D ≤ 500 нмоль/л, E > 500 нмоль/л.

Таблица 2

Прим ер	ROS1 (IC ₅₀ / нмол ь/л)	ROS1 (G2032 R) (IC ₅₀ /н моль/л)	TRK A (IC ₅₀ / нмол ь/л)	TRKA (G677 C) (IC ₅₀ /н моль/л)	TRKA (G595 R) (IC ₅₀ /н моль/л)	TRK B (IC ₅₀ / нмол ь/л)	TRK C (IC ₅₀ / нмол ь/л)	ALK (IC ₅₀ / нмол ь/л)	ALK (G1202 R) (IC ₅₀ /н моль/л)
4	A	A	A	C	C	A	A	B	C
5	A	A	B	C	C	A	A	B	C
9	A		A	D		B	A	D	
10	A	A	A	B	B	A	A	C	B
14	B	B	B	C	C	B	B		C
23	B	B	B	C	C	B	B		C
24			E						
25			D						
25 раце мат			D						
26	B		B			B	B	C	
27	B		B			B	B	C	
28	A	A	A	C	B	A	A	C	B
41			D						
42	B		B			B	B	C	
43			D						
44				B					
45				C					
46				C					
47				D					
48				D					
50	A	A	B	B	B	A	A	C	B
51	A	A	B	C	C	A	A	C	B
52	A	B	B	D	C	B	A	D	C
55	A	A	B		B	A	A		
54	A	A	B		B	B	A		
57	A	A	B		B	B	A		
65	A	A	B		B	B	A		
66	A	A	B		B	B	A		
67	B	C	C		C	B	B		
68	A	A	A		A	A	A		
69	A	A	A		A	A	A		
71	B	B	B		B	B	B		
Стау роsp орин	0,246	13,0	2,11		5,3	0,473	0,106		

Тест активности киназы показывает, что ряд соединений по настоящему изобретению обладает хорошей ингибирующей активностью против ROS1, NTRK и ALK и их резистентных к лекарственным средствам мутаций, при этом особенно улучшена ингибирующая активность против устойчивых к лекарственным средствам мутаций.

Соединения по настоящему изобретению обладают лучшей ингибирующей активностью против

одного или более из ROS1, NTRK и ALK и их устойчивых к лекарственным средствам мутаций, чем у клинически доступных в настоящее время лекарственных средств.

Большинство соединений по настоящему обладают лучшей или эквивалентной активностью против одного или более из ROS1, NTRK и ALK и их устойчивых к лекарственным средствам мутаций, чем у клинически доступных в настоящее время лекарственных средств.

Соединения по настоящему изобретению имеют большой потенциал для применения при лечении заболеваний, опосредованных ROS1, NTRK, ALK и т.п.

Тестовый пример 2. Подавление пролиферации клеток с помощью соединений.

Эксперимент по подавлению пролиферации клеток соединениями проводили в компании Hefei Zhongkeprecedo Biomedical Technology Co., Ltd. Сконструированную клеточную линию Ba/F3, стабильно трансфицированную различными генами киназ, выделяли с помощью среды RPMI 1640 (Biological Industries, Израиль) + 10% фетальной телячьей сыворотки (Biological Industries, Израиль) + 1% двойных анти-тел (раствор пенициллина-стрептомицина, Coring, США) и культивировали два поколения. Брали суспензию клеток в логарифмической фазе роста и инокулировали 2000 клеток на лунку в 96-луночный планшет белого цвета для культивирования клеточной культуры (Corning 3917, Нью-Йорк, США) с объемом 95 мкл на лунку. В планшет клеточной культуры, содержащий 95 мкл суспензии клеток, добавляли 5 мкл 20-кратного раствора тестируемого соединения в ДМСО. В холостую контрольную группу добавляли соответствующий объем ДМСО, хорошо перемешивали, и выдерживали при 5% CO₂ в инкубаторе с температурой 37°C в течение 72 ч. Для определения жизнеспособности клеток применяли анализ CellTiter-Glo.

В табл. 3 приведен показатель IC₅₀ ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению против ROS1, NTRK и ALK или их резистентных к лекарственным средствам мутантных сконструированных клеточных линий Ba/F3.

Таблица 3

Пример	Ba/F3-CD74-ROS1 (IC ₅₀ /нмоль/л)	Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R (IC ₅₀ /нмоль/л)	Ba/F3-LMNA-NTRK1 (IC ₅₀ /нмоль/л)	Ba/F3-LMNA-NTRK1-G595R (IC ₅₀ /нмоль/л)	Ba/F3-TEL-ALK-G1202R (IC ₅₀ /нмоль/л)
1				457,9	
2				112,6	
3	2,8	10,3	2,1	3,3	
6	6,0	43,7	2,0	2,8	
9	26,2	154,8	100,5	890,1	
10	2,8	7,9	1,3	2,2	87,5
13	5,2	45,9	5,1	12,5	
15	4,9	34,8	3,8	8,6	
17	2,8	23,5	2,3	5,1	
19		139,8			
20		43,6			
29				386,6	
30	2,2	16,3	5,8	7,0	
31		54,4		3,5	
32	52,1		45,8	161,2	
33	15,7	120,5	25,9	386,5	
44	6,9	59,2	14,2	13,9	
53	8,4	81,1	18,2	30,1	
55	6,6	47,9	26,7	25,4	
57	4,5	38,9	26,2	45,3	
71	32,2	185	76,9	109,7	

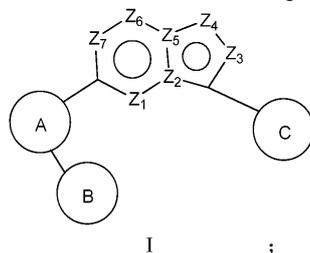
Тест клеточной активности показывает, что ряд соединений по настоящему изобретению обладает хорошей ингибирующей активностью против ROS1, NTRK и ALK и их резистентных к лекарственным

средствам мутантных сконструированных клеточных линий Ва/Ф3, при этом особенно улучшена ингибирующая активность против устойчивых к лекарствам мутаций. Соединения по настоящему изобретению обладают хорошей ингибирующей активностью против ROS1, NTRK и ALK и их резистентных к лекарственным средствам мутантных сконструированных клеточных линий Ва/Ф3, а большинство соединений по настоящему изобретению обладают превосходной активностью против ROS1, NTRK и ALK и их резистентных к лекарственным средствам мутантных сконструированных клеточных линий Ва/Ф3, при этом они имеют большой потенциал применения для лечения заболеваний, опосредованных ROS1, NTRK, ALK и т.п.

Вся литература, упомянутая в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством ссылки, как если бы она была включена посредством индивидуальной ссылки. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеприведенного описания специалистами в данной области техники могут быть внесены многочисленные изменения и модификации, и такие эквиваленты также попадают в объем, определяемый прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

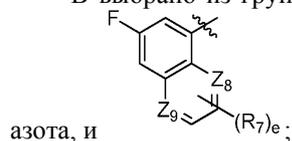
1. Соединение, представленное формулой I, или его рацемат, или его энантиомер, или его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



в формуле I:

A представляет собой , где * обозначает R-конфигурацию, и X независимо выбран из группы, состоящей из NR₆, O, CR₁R₂, S, S(O) и S(O)₂;

B выбрано из группы, состоящей из фенила, 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома



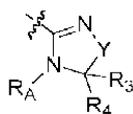
где H на любом атоме углерода B необязательно замещен следующими заместителями: галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, монозамещенный или полизамещенный C₁-C₆ алкил и монозамещенный или полизамещенный C₁-C₆ алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

Z₈ и Z₉ каждый независимо выбран из CR₁₁ или N;

R₇ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкиламино, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

R₁₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, цианогруппы, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

e представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;



C независимо представляет собой O, NR_A и CR₁R₂;

где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила, монозамещенного или полизамещенного

C_1-C_6 алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила и монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксила, ацила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкила;

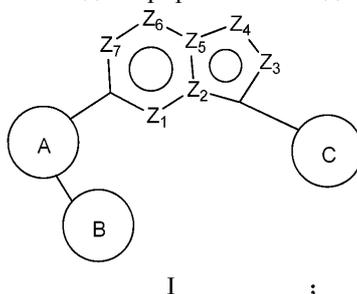
R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, аминогруппы, гидрокси, C_1-C_6 алкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 азота, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкокси, монозамещенного или полизамещенного арила и монозамещенного или полизамещенного 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 азота; заместители монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкокси, монозамещенного или полизамещенного фенила и монозамещенного или полизамещенного 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома азота, независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 галогеналкокси;

или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом С образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, замещенный или незамещенный 3-7-членный азадигидроциклоалкан, замещенный или незамещенный 3-7-членный оксадигидроциклоалкан или замещенный или незамещенный 3-7-членный тиодигидроциклоалкан; где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C(O)C_1-C_6$ алкила, $-C(O)OC_1-C_6$ алкила, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкила и $-S(O)C_1-C_6$ алкила;

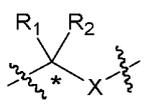


R_6 и R_A каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила; заместители монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы и гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси.

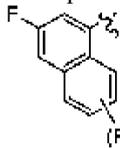
2. Соединение формулы I по п.1, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



в формуле I:

A представляет собой , где * обозначает R-конфигурацию и X представляет собой NR_6 , O или S;

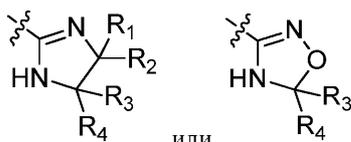
B необязательно выбран из группы, состоящей из фенила, 6-членного гетероарила, содержащего 1



или 2 атома азота, и $(R_7)_e$; где H на любом атоме углерода B необязательно замещен следующими заместителями: галоген, гидроксил, аминогруппа, цианогруппа C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкиламино и C_1-C_6 алкокси;

R_7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкиламино, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила и монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкила, монозамещенного или полизамещенного C_1-C_6 алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 галогеналкокси;

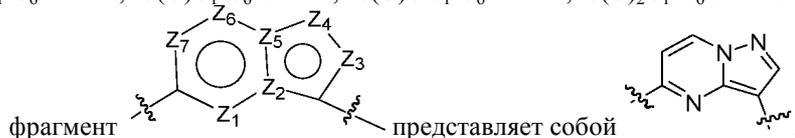
e представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;



С необязательно выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆ алкила;

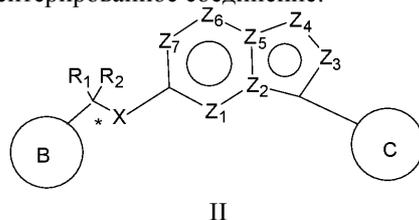
R₃ и R₄ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды;

или R₃ и R₄ вместе с присоединенным к ним атомом С образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкан, замещенный или незамещенный 3-7-членный азациклоалкан, замещенный или незамещенный 3-7-членный оксациклоалкан или замещенный или незамещенный 3-7-членный тиоциклоалкан; где замещенный означает замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, -C(O)C₁-C₆ алкила, -C(O)OC₁-C₆ алкила, -S(O)₂C₁-C₆ алкила и -S(O)C₁-C₆ алкила;



фрагмент R₆ представляет собой R₆ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила; где заместители монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды.

3. Соединение по п.1, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение:



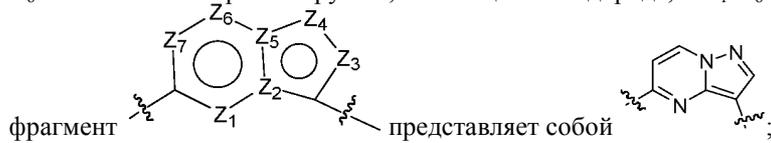
в формуле II:

* обозначает R-конфигурацию;

X выбран из NR₆ и O;

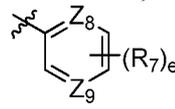
R₁ и R₂ являются разными и независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила;

R₆ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, и C₁-C₆ алкила;



фрагмент В и С представляют собой то, что указано в п.1.

4. Соединение по п.1, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где В независимо выбрано из группы, со-

стоящей из , и Z₈ и Z₉ каждый независимо выбран из CR₁₁;

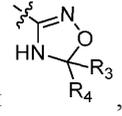
каждый R₇ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, ацила, сложного эфира, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкиламино, монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси; заместители монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкила и монозамещенного или полизамещенного C₁-C₆ алкокси независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, аминогруппы, цианогруппы, гидроксиды, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

R₁₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из Н, гидроксиды, галогена, аминогруппы, цианогруппы, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

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

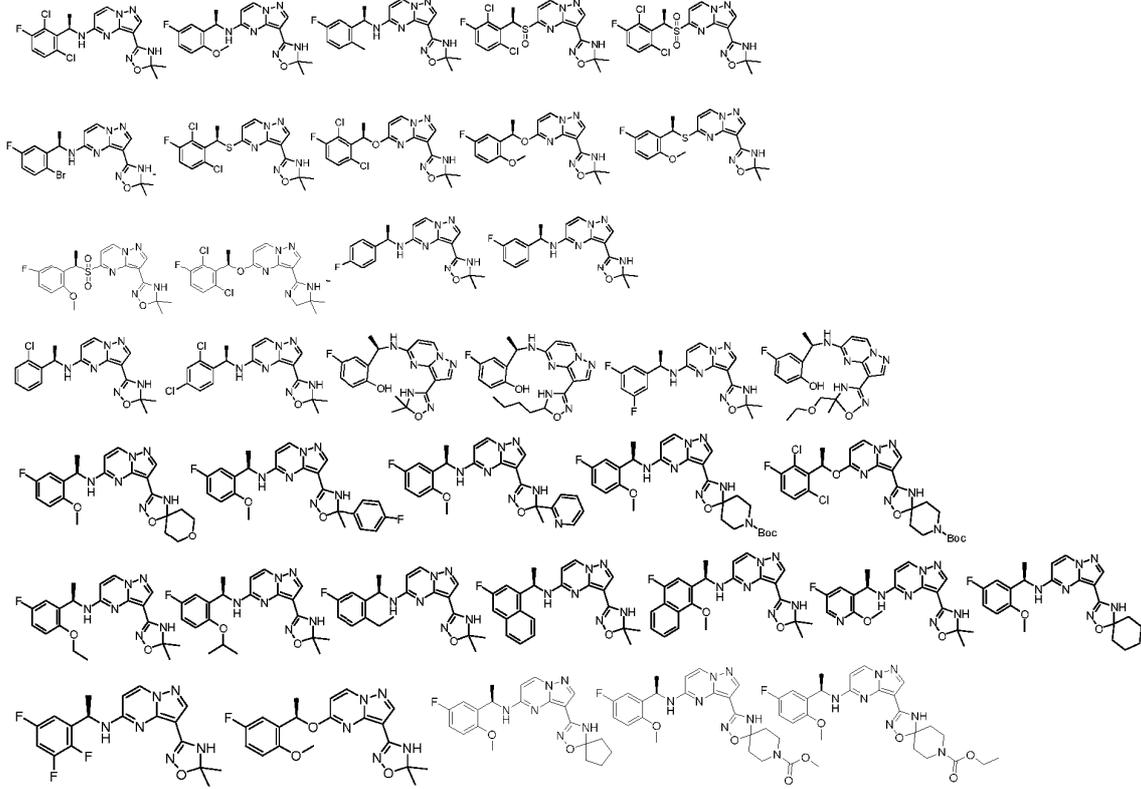
5. Соединение по п.1, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевти-

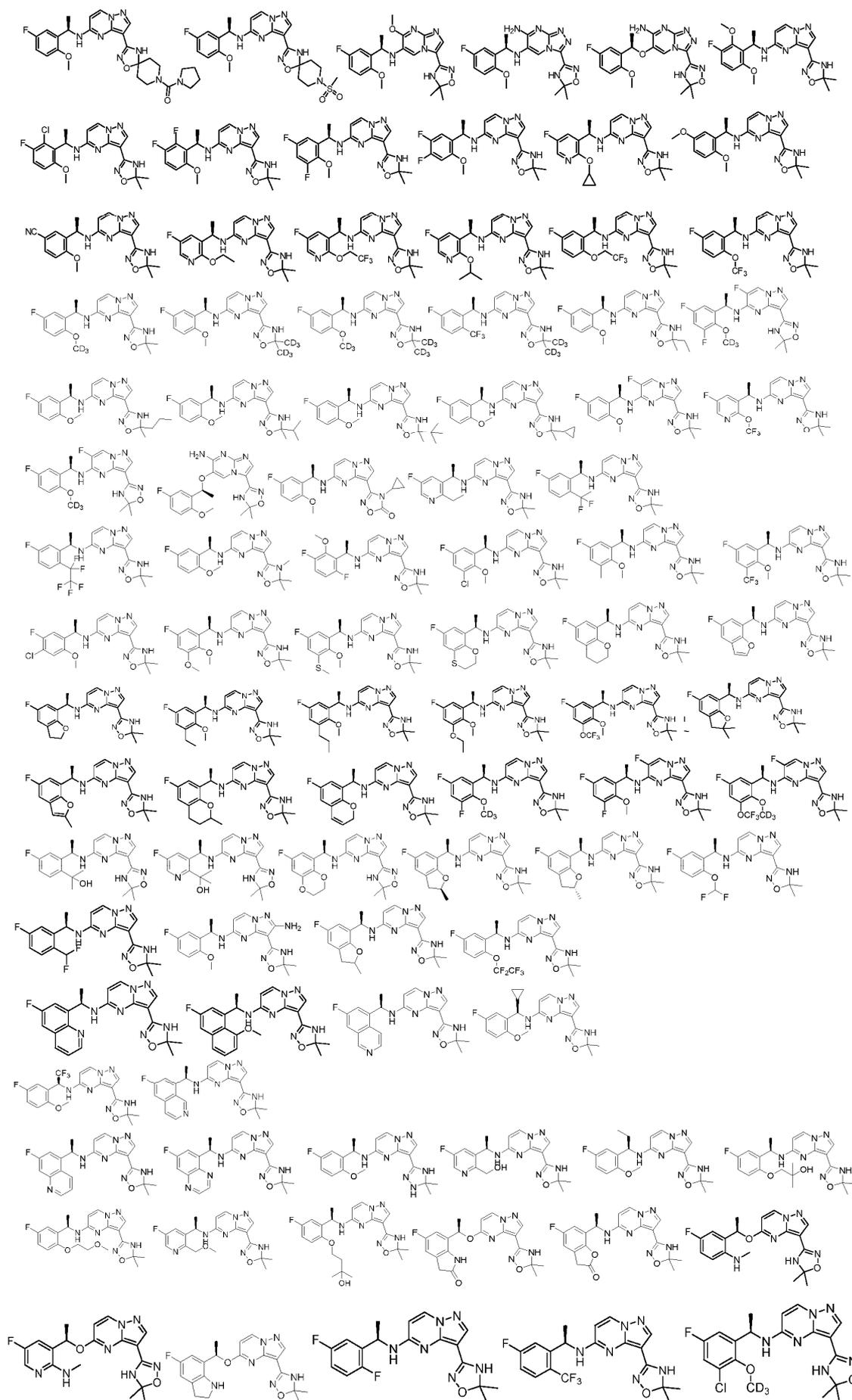
чески приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где С представляет собой



где R₃ и R₄ представляют собой то, что указано в п.1 формулы изобретения.

б. Соединение, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где соединение необязательно выбрано из следующих соединений:





7. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-6, где такая фармацевтически

приемлемая соль представляет собой соль неорганической кислоты или соль органической кислоты, где соль неорганической кислоты выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодата, сульфата, бисульфата, нитрата, фосфата и кислого фосфата; соль органической кислоты выбрана из формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, пирувата, гидроксиацетата, оксалата, малоната, фумарата, малеата, лактата, малата, цитрата, тартрата, метансульфоната, этансульфоната, гидроксиэтансульфоната, бензолсульфоната, салицилата, пикрата, глутамата, аскорбата, камфората, сульфоната камфоры.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-6, или его рацемат, или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или его дейтерированное соединение и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей.

9. Применение соединения по любому из пп.1-6, или его рацемата, или его энантиомера, его диастереомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или его дейтерированного соединения, или фармацевтической композиции по п.8 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с патологическими характеристиками, опосредованными ROS1, NTRK и ALK.

10. Применение по п.9, где заболевания, связанные с патологическими характеристиками, опосредованными ROS1, NTRK и ALK, выбраны из группы, включающей рак, саркому и боль.

11. Применение по п.10, где рак представляет собой любое заболевание из рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака легких, рака желудка, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака мозга, рака кожи, рака полости рта, рака простаты, рака костей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака печени, рака фаллопиевой трубы, опухоли брюшины, меланомы, глиомы, глиобластомы, рака головы и шеи, нефромы сосцевидного отростка, лейкемии, лимфомы, миеломы и опухоли щитовидной железы.

