

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391828** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.19

(22) Дата подачи заявки
2022.01.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/4468* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ 3-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-4-(АМИНО)БЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДА,
ИНГИБИТОРА TEAD, С ИНГИБИТОРОМ EGFR И/ИЛИ ИНГИБИТОРОМ MEK ДЛЯ
ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКИХ**

(31) **63/141,105**

(32) **2021.01.25**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/070330**

(87) **WO 2022/159986 2022.07.28**

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Кастро Альфредо К., Бёрк Майкл,
Амидон Бенджамин, Фрош Хиецинь
(US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает ингибиторы TEAD и способы их применения.

A1

202391828

202391828

A1

КОМБИНАЦИЯ 3-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-4-(АМИНО)БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДА, ИНГИБИТОРА TEAD, С ИНГИБИТОРОМ EGFR И/ИЛИ ИНГИБИТОРОМ MEK ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКИХ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к ингибиторам TEAD, их композициям и применению ингибитора TEAD в комбинации с ингибитором EGFR и/или ингибитором MEK для лечения рака.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0002] Данная заявка заявляет приоритет согласно Своду федеральных законов США 35 §119(e) на основе предварительной заявки США № 63/141,105, поданной 25 января 2021 года; содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей ее полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Yes-ассоциированный белок (YAP) и коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ) являются коактиваторами транскрипции сети путей Hippo и регулируют пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. Ингибирование пути Hippo способствует транслокации YAP/TAZ в ядро, при этом YAP/TAZ взаимодействуют с факторами транскрипции TEAD и коактивируют экспрессию генов-мишеней и способствуют пролиферации клеток. Гиперактивация YAP и TAZ и/или мутации в одном или нескольких членах сети сигнального пути Hippo связаны с многочисленными видами рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Было обнаружено, что комбинация ингибитора TEAD и ингибитора EGFR оказывает синергетическое действие при лечении рака. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора EGFR.

[0005] Было обнаружено, что комбинация ингибитора TEAD и ингибитора EGFR оказывает синергетическое действие при лечении рака. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора MEK.

[0006] Также было обнаружено, что комбинация ингибитора TEAD и ингибитора EGFR оказывает дополнительное синергетическое действие при лечении рака при использовании в дополнительной комбинации с ингибитором MEK. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD, ингибитора EGFR и ингибитора MEK.

[0007] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, рак выбран из описанных в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0008] **ФИГ. 1** демонстрирует апоптоз вызванный действием ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора EGFR - Осимертиниба, ингибитора MEK - Траметиниба и их комбинаций в клетках HCC4006 и HCC827.

[0009] **ФИГ. 2** демонстрирует действие ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора EGFR - Осимертиниба, ингибитора MEK - Траметиниба и их комбинаций на рост опухоли H1975 у голых мышей nu/nu.

[0010] **ФИГ. 3** демонстрирует действие ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора MEK - Траметиниба и их комбинации на рост и объем опухоли в модели опухоли HCT-116, которая представляет собой мутантную опухоль KRAS G13D.

[0011] **ФИГ. 4** демонстрирует действие ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора MEK - Траметиниба и их комбинации на рост и объем опухоли в модели опухоли A549, которая представляет собой мутантную опухоль KRAS G12S.

[0012] **ФИГ. 5** демонстрирует действие ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора MEK - Траметиниба и их комбинации на рост и объем опухоли в модели опухоли LoVo, которая представляет собой мутантную опухоль KRAS G12D.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. *Общее описание некоторых вариантов реализации изобретения*

[0013] Как описано в настоящем документе, комбинация ингибитора TEAD и ингибитора EGFR продемонстрировала неожиданное синергетическое действие при

лечении рака. Например, комбинация ингибитора TEAD **T-A-32** и ингибитора EGFR - Осимертиниба значительно снижала рост опухоли H1975 у голых мышей nu/nu по сравнению с каждым агентом по отдельности, как показано в Примерах 1 и 2. Соответственно, в настоящем документе представлены способы и применения для лечения рака, включающие введение ингибитора TEAD и ингибитора EGFR пациентам, нуждающимся в этом.

[0014] Как также описано в настоящем документе, комбинация ингибитора TEAD и ингибитора EGFR продемонстрировала дополнительные неожиданные синергетические эффекты при лечении рака при дополнительном комбинировании с ингибитором MEK. Например, комбинация ингибитора TEAD **T-A-32**, ингибитора EGFR - Осимертиниба и ингибитора MEK - Траметиниба значительно увеличивала апоптоз в клетках HCC4006 и HCC827 и снижала рост опухоли H1975 у голых мышей nu/nu по сравнению с комбинацией ингибитора TEAD и ингибитора EGFR - Осимертиниба, как показано в Примерах 1 и 2. Соответственно, в настоящем документе предусмотрены способы и применения для лечения рака, включающие введение ингибитора TEAD, ингибитора EGFR и ингибитора MEK пациентам, нуждающимся в этом.

[0015] Как также описано в настоящем документе, комбинация ингибитора TEAD и ингибитора MEK продемонстрировала дополнительные неожиданные синергетические эффекты при лечении рака в различных моделях ксенотрансплантатов мышей, несущих мутации KRAS. Например, комбинация ингибитора TEAD **T-A-32** и ингибитора MEK - Траметиниба снижала рост опухоли HCT-116, модели ксенотрансплантата колоректальной карциномы человека с мутацией KRAS G13D, у голых мышей nu/nu по сравнению с каждым агентом в отдельности, как показано в Примере 4 и на Фиг. 3. Кроме того, комбинация ингибитора TEAD **T-A-32** и ингибитора MEK - Траметиниба снижала рост опухолей A549, мутантной опухоли KRAS G12S, у голых мышей nu/nu по сравнению с каждым агентом по отдельности, как показано в Примере 5 и на Фиг. 4. Кроме того, комбинация ингибитора TEAD **T-A-32** и ингибитора MEK - Траметиниба снижала рост опухоли LoVo, модель ксенотрансплантата колоректальной аденокарциномы человека с мутацией KRAS G12D, у голых мышей nu/nu по сравнению с каждым из агентов по отдельности, как показано в Примере 6 и на Фиг. 5. Соответственно, в настоящем документе предусмотрены способы и применения для лечения рака, включающие введение ингибитора TEAD и ингибитора MEK пациентам, нуждающимся в этом.

[0016] В одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора EGFR.

[0017] В одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора MEK.

[0018] В одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD, ингибитора EGFR и ингибитора MEK.

[0019] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, рак выбран из описанных в настоящем документе.

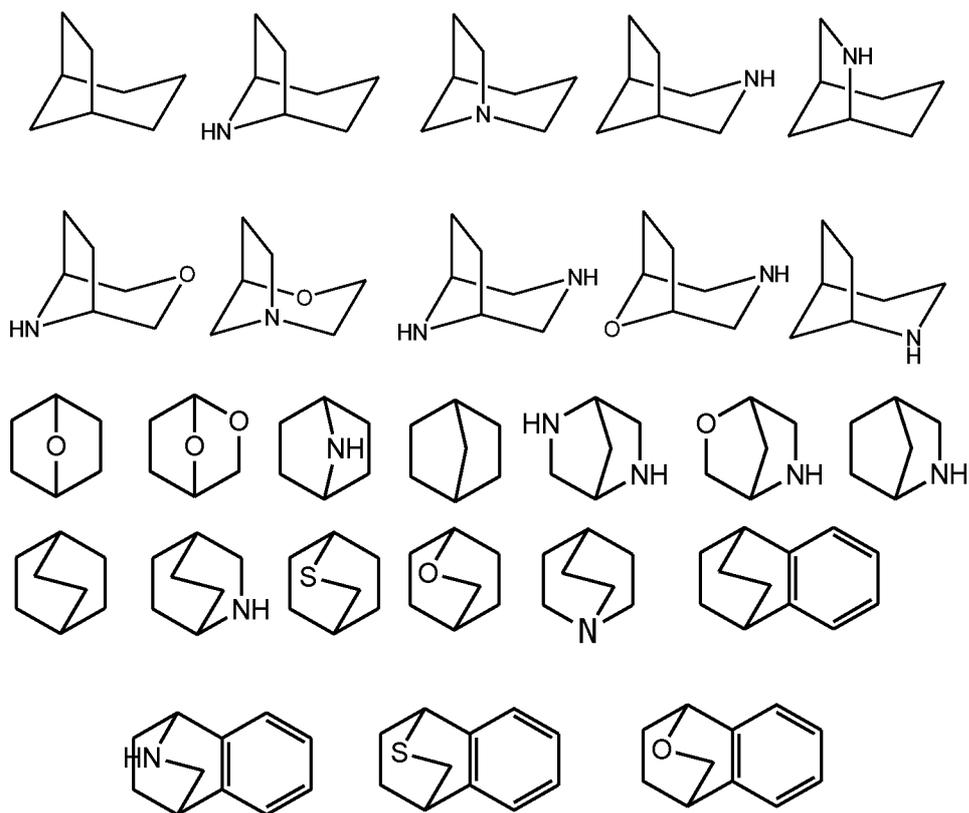
2. Определения

[0020] Соединения настоящего изобретения включают соединения, в общем описанные в настоящем документе и дополнительно проиллюстрированные по классам, подклассам и видам, описанным в настоящем документе. Как используется в настоящем документе, следует применять следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75^е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Органической химии» Томаса Коррелла, University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5^е изд., изд.: Smith, MB and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которой настоящим включено в качестве ссылки.

[0021] Термин «алифатический» или «алифатическая группа», используемый в настоящем документе, означает линейную (*m.e.* неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, полностью насыщенный или содержащий одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являющийся ароматическим (также именуемый в настоящем документе «карбоциклом», «циклоалифатическим» или «циклоалкилом»), который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода.

В других вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, а в еще других вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации, «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или несколько звеньев ненасыщенности, но который не является ароматическим, т.е. имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах реализации, карбоциклическое кольцо может быть 5-12-членным бициклическим, мостиковым бициклическим или спироциклическим кольцом. Карбоциклическое кольцо может включать один или несколько оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителей. Пригодные алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, а также их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0022] Используемый в настоящем документе термин «мостиковый бицикл» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. Согласно определению ИЮПАК, «мостик» представляет собой неразветвленную цепочку атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую два основания мостика, где «основание мостика» — это любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации, мостиковая бициклическая группа имеет 7-12 членов в кольце и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают указанные ниже группы, в которых каждая группа присоединена к остальной части молекулы при любом замещающем атоме углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, как указано для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы необязательно замещен. Примеры мостиковых бициклов включают:



[0023] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

[0024] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

[0025] Термин «гетероатом» относится к одному или более атомам кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого основного азота или; замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0026] Термин «ненасыщенный», используемый в настоящем документе, означает, что группа имеет одну или несколько единиц ненасыщенности.

[0027] Используемый в настоящем документе термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}), насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются прямыми или разветвленными, как определено в настоящем документе.

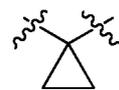
[0028] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, *m.e.* $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую

группу, в которой один или несколько метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0029] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую одну двойную связь, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0030] Используемый в настоящем документе термин «циклопропиленил» относится к

двухвалентной циклопропильной группе следующей структуры:



[0031] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0032] Термин «арил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «арильная группа». В некоторых вариантах реализации, настоящего изобретения, «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут иметь один или несколько заместителей. Также в объем термина «арил», как он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и тому подобное.

[0033] Термины «гетероарил» или «гетероар-», используемый отдельно или как часть большего заместителя, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси» относятся к группам, имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10, или 14 π общих электронов в цикле; и имеющим, в дополнении к углеродным атомам, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере, и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую другую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил,

нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-», как используется в настоящем документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо является конденсированным с одним или более арильными, циклоалкильными, или гетероциклоалкильными кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из которых включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильные и гетероарильные части независимо необязательно замещены.

[0034] Как используется в настоящем документе, термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который либо насыщен, либо частично ненасыщен, и имеет, в дополнении к углеродным атомам, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании ссылки на кольцевой атом азота гетероцикла, термин «азот» включает в себя замещенный атом азота. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющим 0-3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле), или ⁺NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0035] Гетероциклическое кольцо может быть связано с боковой группой через любой гетероатом или атом углерода, что приводит к стабильной структуре и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклическое кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический

радикал» используются здесь взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или больше арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах реализации, гетероциклическое кольцо может быть 5-12-членным бициклическим, мостиковым бициклическим или спироциклическим кольцом. Гетероциклическое кольцо может включать один или несколько оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителей. Термин «гетероциклический алкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклическим, где алкильный и гетероциклический фрагменты независимо необязательно замещены.

[0036] Как используется в настоящем документе, термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охватывания колец, имеющих множественные места ненасыщенности, но не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, как определено в настоящем документе.

[0037] Как описано в настоящем документе, соединения настоящего изобретения могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем, термин «замещенный», используемый с термином «необязательно» или без него, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более, чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то этот заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных настоящим изобретением, предпочтительно являются таковыми, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин «стабильный», при использовании в настоящем документе, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий их получения, обнаружения и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе.

[0038] Подходящие одновалентные заместители у замещаемого атома углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$;

$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$ или $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен как определено ниже и представляет собой независимо водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, не отклоняясь от представленного выше определения, два независимых случая R° , взятые вместе с их промежуточным атомом(-ами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены так, как описано ниже.

[0039] Подходящие одновалентные заместители у R° (или у кольца, образованного при объединении двух независимых случаев R° вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, при использовании с термином «галоген», является замещенным только одним или более галогенами, и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода R° включают $=O$ и $=S$.

[0040] Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена так, как описано ниже, или незамещенного 5-6-

членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают: $-\text{O}(\text{CR}^*)_{2-3}\text{O}-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена так, как описано ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0041] Подходящие заместители у алифатической группы R^* включают галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае использования с термином «галоген», является замещенным только одним или более галогенами, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0042] Подходящие заместители у замещаемого атома азота «необязательно замещенной» группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger представляет собой независимо водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена так, как описано ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, не отклоняясь от представленного выше определения, два независимых случая R^\dagger , взятые вместе с промежуточным атомом(-ами), образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0043] Подходящие заместители у алифатической группы R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае использования с термином «галоген», является замещенным только одним или более галогенами, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0044] Как используется в данном документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят

для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобное, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, SM Berge *et al. et al. et al.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей, полученных добавлением кислот, являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем использования других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензосульфат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, каморат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, биглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафтилсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфатов, тартрат, тиоцианат, p-толуолсульфонат, ундеканат, валерат соли, и тому подобное.

[0045] Соли, полученные из подходящих оснований включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$ соли. Типичные соли щелочного или щелочноземельного металла включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, в случае необходимости, нетоксичный аммоний, четвертичный аммоний, катионы амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0046] Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также означают включение всех изомерных (*например*, энантиомерной, диастереомерной и геометрической (или конформационной)) форм структуры; например, R- и S-конфигураций для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) - изомеров двойной связи, и (Z) и (E) конформационных изомеров. Таким образом, один стереохимический изомер, а также

энантиомерная, диастереомерная и геометрическая (или конформационная) смесь настоящих соединений находятся в пределах объема изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению находятся в пределах объема изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, описанные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, где происходит замена водорода на дейтерий или тритий, или замена углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенной углеродом входят в объём данного изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0047] Используемый в настоящем документе термин «предоставленное соединение» относится к любому роду, подроду и/или виду ингибитора TEAD, изложенному в настоящем документе.

[0048] Используемые в настоящем документе термины «ингибитор TEAD» или «антагонист TEAD» определяются как соединение, которое связывается с TEAD и/или ингибирует его с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах реализации, ингибирование в присутствии ингибитора TEAD или антагониста TEAD наблюдается дозозависимым образом. В некоторых вариантах реализации, измеренный сигнал (*например*, сигнальная активность или биологическая активность) составляет по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или по меньшей мере на около 100% ниже, чем сигнал, измеренный с отрицательным контролем в сравнимых условиях. Эффективность ингибитора обычно определяется его значением IC_{50} (половина максимальной ингибирующей концентрации или концентрация, необходимая для ингибирования 50% ответа агониста). Чем ниже значение IC_{50} , тем выше активность антагониста и тем ниже концентрация, которая требуется для ингибирования максимальной биологической реакции. В некоторых вариантах реализации, ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания менее около 100

мкМ, менее около 50 мкМ, менее около 1 мкМ, менее около 500 нМ, менее около 100 нМ, менее около 10 нМ или менее около 1 нМ.

[0049] Термины «измеримая аффинность» и «измеримое ингибирование», используемые в настоящем документе, означают измеримое изменение или ингибирование активности TEAD между образцом, содержащим соединение по настоящему изобретению или его композицию, и TEAD, и эквивалентным образцом, содержащим TEAD, в отсутствие указанного соединения или его композиции.

[0050] Используемый в настоящем документе термин «ингибитор EGFR» относится к любому ингибитору, блокатору или антагонисту, который связывается и/или ингибирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из ингибиторов, описанных в Ayati *et al.*, “A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy,” *Bioorganic Chemistry* **2020**, 99: 103811, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из цетуксимаба, нецитумумаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба и матузумаба. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нецитумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой панитумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой залутумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нимотузумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой матузумаб.

[0051] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из осимертиниба, gefитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, нератиниба, вандетаниба, афатиниба, бригаиниба, дакомитиниба и икотиниба. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой gefитиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой лапатиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нератиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой вандетаниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой афатиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой бригаиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой дакомитиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой икотиниб.

[0052] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 1-го поколения» («ТКИ 1-го поколения»). ТКИ 1^{-го} поколения относятся к обратимым ингибиторам EGFR, таким как gefitinib и erlotinib, которые эффективны в терапии первой линии, например, НМКРЛ с мутациями, активирующими EGFR, такими как делеции в экзоне 19 и экзоне 21, мутация L858R.

[0053] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 2-го поколения» («ТКИ 2-го поколения»). ТКИ 2^{-го} поколения относятся к обратимым ингибиторам EGFR, таким как afatinib и dacomitinib, которые эффективны в терапии первой линии, например, НМКРЛ с мутациями, активирующими EGFR, такими как делеции в экзоне 19 и экзоне 21, мутация L858R.

[0054] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения» («ТКИ 3-го поколения»). ТКИ 3^{-го} поколения относятся к ковалентным необратимым ингибиторам EGFR, таким как osimertinib и lazertinib, которые являются селективными в отношении мутаций, активирующих EGFR, таких как делеции в экзоне 19 и экзоне 21 L858R, отдельно или в комбинации с мутацией T790M, и обладают более низкой ингибиторной активностью против EGFR дикого типа.

[0055] Используемый в настоящем документе термин «ингибитор MEK» относится к любому ингибитору, блокатору или антагонисту, который связывается и/или ингибирует ферменты митоген-активируемых протеинкиназ MEK1 и/или MEK2. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK выбирают из ингибиторов, описанных Cheng *et al.*, «Current Development Status of MEK Inhibitors», *Molecules* **2017**, 22, 1551, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK выбран из биметиниба (MEK162, ARRY-438162, ARRAY BIOPHARMA INC.), кобиметиниба (COTELLIC®, Exelexis/Genentech/Roche), рефаметиниба (BAY 86–9766, RDEA119; Bayer AG), селуметиниба (AZD6244, ARRY-142886; ASTRAZENECA), траметиниба (MEKINIST®, Novartis), мирдаметиниба (PD-0325901, Spring Works Therapeutics), пимасертиба (AS703026, MSC1936369B, Merck KGaA) или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любой из вышеперечисленных. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, траметиниб, мирдаметиниб, пимасертиб или фармацевтически приемлемую соль и/или сольват любого из вышеперечисленных. Другие примеры ингибиторов MEK для применения в способах и применениях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, E6201 (Eisai Co Ltd./Strategia Therapeutics), GDC-0623 (RG 7421, Genentech, Inc.), CH5126766 (RO5126766, Chugai

232Pharmaceutical Co., Roche), HL-085 (Shanghai Kechow Pharma, Inc.), SHR7390 (HENGRUI MEDICINE), TQ-B3234 (CHIATAI TIANQING), CS-3006 (CSTONE Pharmaceuticals), FCN-159 (FosunPharmaceuticals), VS-6766 (Verastem Oncology) и IMM-1-104 (Immuneering Corp.). Другие примеры ингибиторов MEK в описанных в настоящем документе способах и применениях включают, но не ограничиваются ими, описанные в международных патентных публикациях WO2005/121142, WO2014/169843, WO2016/035008, WO2016/168704, WO2020/125747, WO2021/142144, WO 2021/142345 и WO 2021/149776, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0056] Используемые в настоящем документе термины «около» или «приблизительно» имеют значение в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах реализации, термин «около» относится к значениям в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от заданного значения.

3. Описание типовых способов и применений

[0057] В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора EGFR.

[0058] В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD, ингибитора EGFR и ингибитора MEK.

[0059] В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает применение ингибитора TEAD для лечения рака в комбинации с ингибитором EGFR. В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает применение ингибитора TEAD для лечения рака в комбинации с ингибитором EGFR и ингибитором MEK. В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к применению ингибитора TEAD в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором EGFR. В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает применение ингибитора TEAD в производстве лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором EGFR и ингибитором MEK. В некоторых вариантах реализации, лекарственное средство содержит ингибитор TEAD или его фармацевтическую

композицию. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор TEAD, является такой, как описано в настоящем документе.

[0060] В некоторых аспектах и вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает применение ингибитора TEAD для лечения рака в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к применению ингибитора TEAD в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах реализации, лекарственное средство содержит ингибитор TEAD или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор TEAD, является такой, как описано в настоящем документе.

[0061] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак, устойчивый к мутации EGFR. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак легкого, устойчивый к мутации EGFR. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак НМКРЛ, устойчивый к мутации EGFR.

[0062] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, способное связываться с одним или несколькими из TEAD1, TEAD2, TEAD3 или TEAD4.

[0063] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, способное связываться с TEAD1. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, способное связываться с TEAD2. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, способное связываться с TEAD3. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, способное связываться с TEAD4.

[0064] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, описанное Pobbati *et al.*, “Targeting the Central Pocket in Human Transcription Factor TEAD as a Potential Cancer Therapeutic Strategy”, *Structure* 2015, 23, 2076–2086; Gibault *et al.*, “Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains (TEADs)”, *J. Med. Chem.* 2018, 61, 5057-5072; Bum-Erdene *et al.*, “Small-Molecule Covalent Modification of Conserved Cysteine Leads to Allosteric Inhibition of the TEAD•Yap Protein-Protein Interaction,” *Cell Chemical Biology* 2019, 26, 1–12; Holden *et. al.*, “Small Molecule Dysregulation of TEAD Lipidation Induces a Dominant-Negative Inhibition of HippoPathway Signaling,” *Cell Reports*

2020, 31, 107809; WO 2017/053706, WO 2017/111076, WO 2018/204532, WO 2018/235926, US 20190010136, WO 2019/040380, WO 2019/113236, WO 2019/222431, WO 2019/232216, WO 2020/051099, WO 2020/081572, WO 2020/097389, WO 2020/190774 или WO 2020/214734, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0065] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из соединений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD вводят в дозе от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела субъекта в день один или несколько раз в день. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD вводят в дозах от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, или от около 10 мг/кг до около 25 мг/кг, или от около 25 мг/кг до около 50 мг/кг, или около от 50 мг/кг до около 75 мг/кг, или от около 75 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD вводят в дозах от около 2,5 мг/кг до около 90 мг/кг, или от около 5 мг/кг до около 80 мг/кг, или от около 7,5 мг/кг до около 70 мг/кг, или около от 10 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 12,5 мг/кг до около 40 мг/кг, или от около 15 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD вводят в дозе около 2,5 мг/кг, около 5 мг/кг, около 7,5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 50 мг/кг, около 60 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг или около 85 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день.

[0066] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из цетуксимаба, нецитумумаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба и матузумаба. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нецитумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой панитумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой залутумумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нимотузумаб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой матузумаб.

[0067] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, нератиниба, вандетаниба, афатиниба, бригаиниба, дакомитиниба и икотиниба. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой гефитиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR

представляет собой лапатиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой нератиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой вандетаниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой афатиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой бригаиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой дакомитиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой икотиниб.

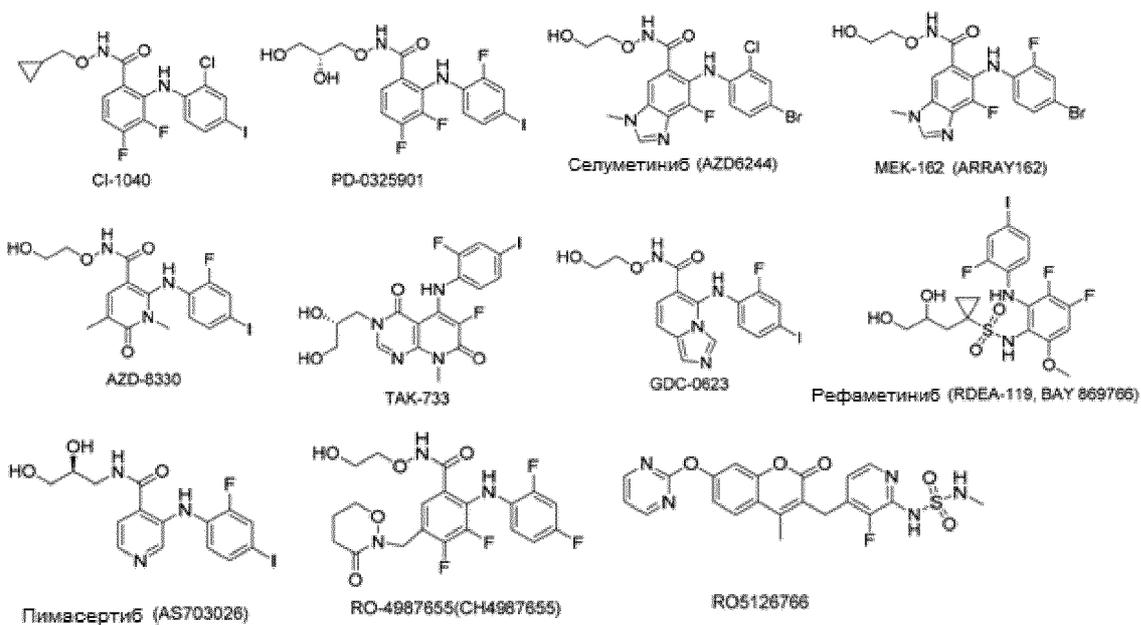
[0068] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 1-го поколения» («ТКИ 1-го поколения»). ТКИ 1^{-го} поколения относятся к обратимым ингибиторам EGFR, таким как гефитиниб и эрлотиниб, которые эффективны в терапии первой линии, например, НМКРЛ с мутациями, активирующими EGFR, такими как делеции в экзоне 19 и экзоне 21, мутация L858R.

[0069] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 2-го поколения» («ТКИ 2-го поколения»). ТКИ 2^{-го} поколения относятся к обратимым ингибиторам EGFR, таким как афатиниб и дакотиниб, которые эффективны в терапии первой линии, например, НМКРЛ с мутациями, активирующими EGFR, такими как делеции в экзоне 19 и экзоне 21, мутация L858R.

[0070] В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR представляет собой «ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения» («ТКИ 3-го поколения»). ТКИ 3-го поколения относятся к ковалентным необратимым ингибиторам EGFR, таким как осимертиниб и лазертиниб, которые являются селективными в отношении мутаций, активирующих EGFR, таких как делеции в экзоне 19 и экзоне 21 L858R, отдельно или в комбинации с мутацией T790M, и обладают более низкой ингибиторной активностью против EGFR дикого типа.

[0071] В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK выбран из рефаметиниба, селуметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой рефаметиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой селуметиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой траметиниб. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой кобиметиниб.

[0072] В некоторых вариантах реализации, изобретения, ингибитор MEK выбирают из:

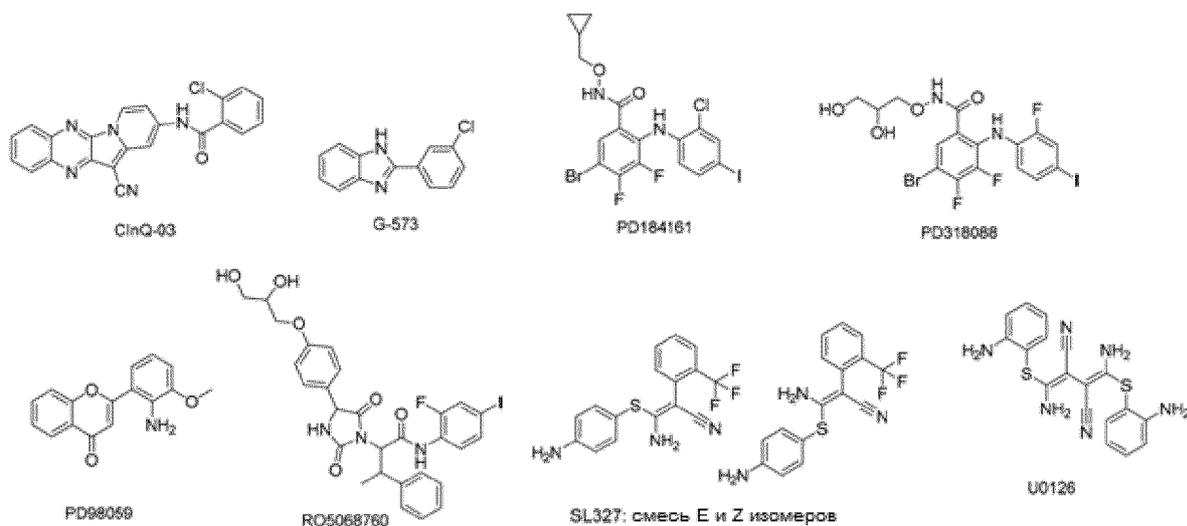


или его фармацевтически приемлемой соли.

[0073] В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой WX-554. WX-554 представляет собой селективный неконкурентный ингибитор MEK1/2, который был протестирован в исследованиях фазы I/II с повышением дозы (ClinicalTrials.gov: NCT01859351, NCT01581060).

[0074] В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK представляет собой HL-085. HL-085 является перорально активным селективным ингибитором MEK, который был протестирован в фазе I клинического исследования.

[0075] В некоторых вариантах реализации, изобретения, ингибитор MEK выбирают из.



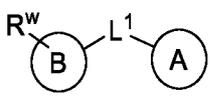
или его фармацевтически приемлемой соли.

1. Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50

[0076] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбирают из ингибиторов,

описанных в WO 2020/243415, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0077] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

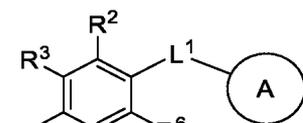
соединение **Формулы А** , или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[0078] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой



соединение **Формулы А-1:** R^4 R^3 R^2 R^6 L^1 A , или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раза -галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂;

R^2 представляет собой -H или необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^3 представляет собой -H;

R^4 представляет собой -H, галоген, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂;

R^6 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[0079] Как определено в общих чертах выше, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0080] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[0081] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой ковалентную связь.

[0082] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$ или $-N(R)C(O)N(R)-$.

[0083] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи необязательно заменены на $-CH(SR)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[0084] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-N(R)-$.

[0085] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$ или $-CH(N(R)_2)-$.

[0086] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$ или $-OC(S)-$.

[0087] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[0088] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[0089] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -O-, -CH(OR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O- или -N(R)C(O)N(R)-.

[0090] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH(SR)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0091] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -O-, -S- или -N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -NH-.

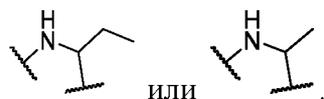
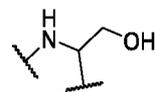
[0092] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH(OR)-, -CH(SR)- или -CH(N(R)₂)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH(OR)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH(SR)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH(N(R)₂)-.

[0093] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(S)O- или -OC(S)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(O)O-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -OC(O)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -SO-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -SO₂-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(S)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(S)O-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -OC(S)-.

[0094] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -(R)NC(O)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -OC(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -(R)NC(O)O-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой N(R)C(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -SO₂N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -(R)NSO₂-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -C(S)N(R)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -(R)NC(S)-. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -(R)NC(S)N(R)-.

[0095] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)-, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -C(O)-NH- или -N(CH₃)-.

[0096] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой



[0097] В некоторых вариантах реализации, L¹ выбран из представленных в Таблице А ниже.

[0098] Как определено в общих чертах выше, Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂;

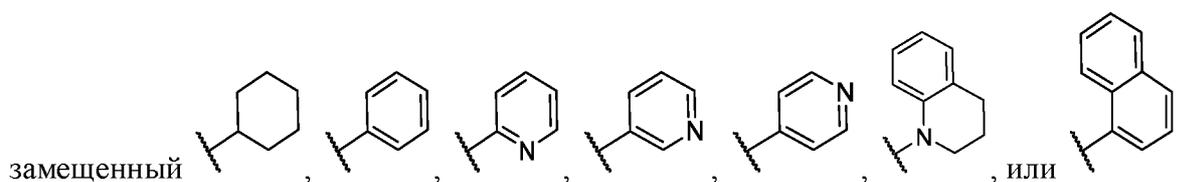
[0099] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00100] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации,

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00101] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 атома азота.

[00102] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно

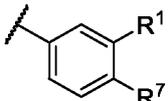
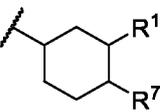


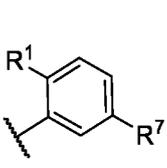
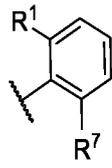
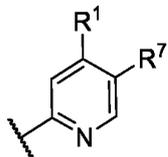
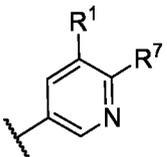
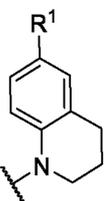
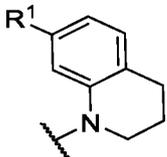
[00103] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза -галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

[00104] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00105] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00106] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

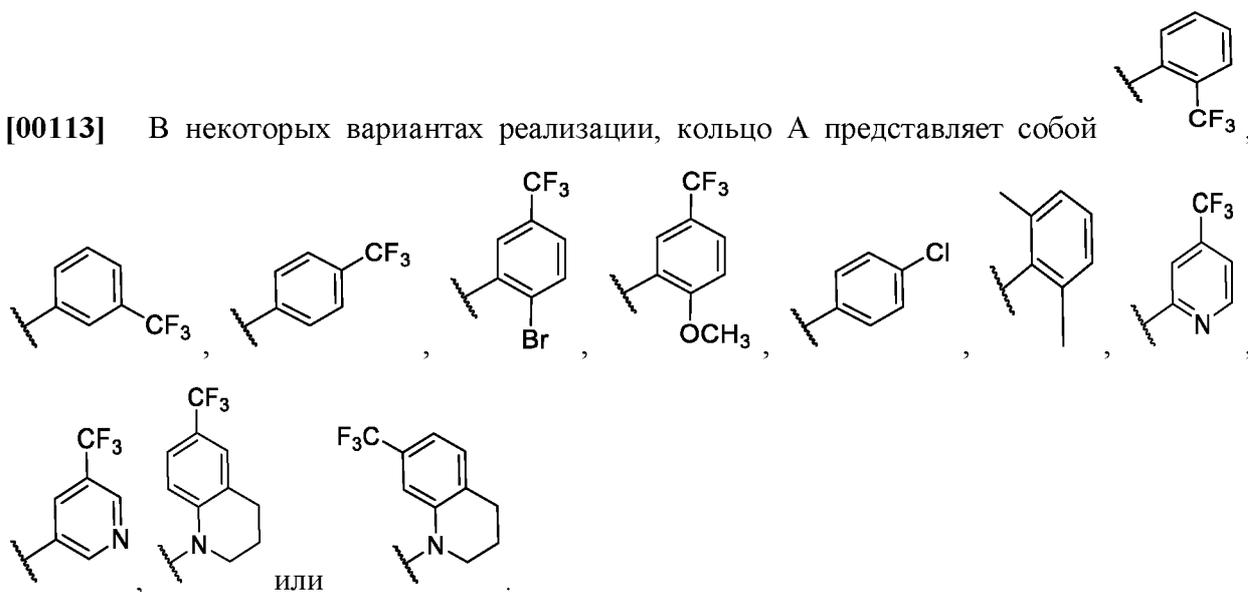
[00107] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из  и , где каждый из R¹ и R⁷ независимо представляет собой такое, как описано в настоящем документе.

[00108] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из , , , ,  или .

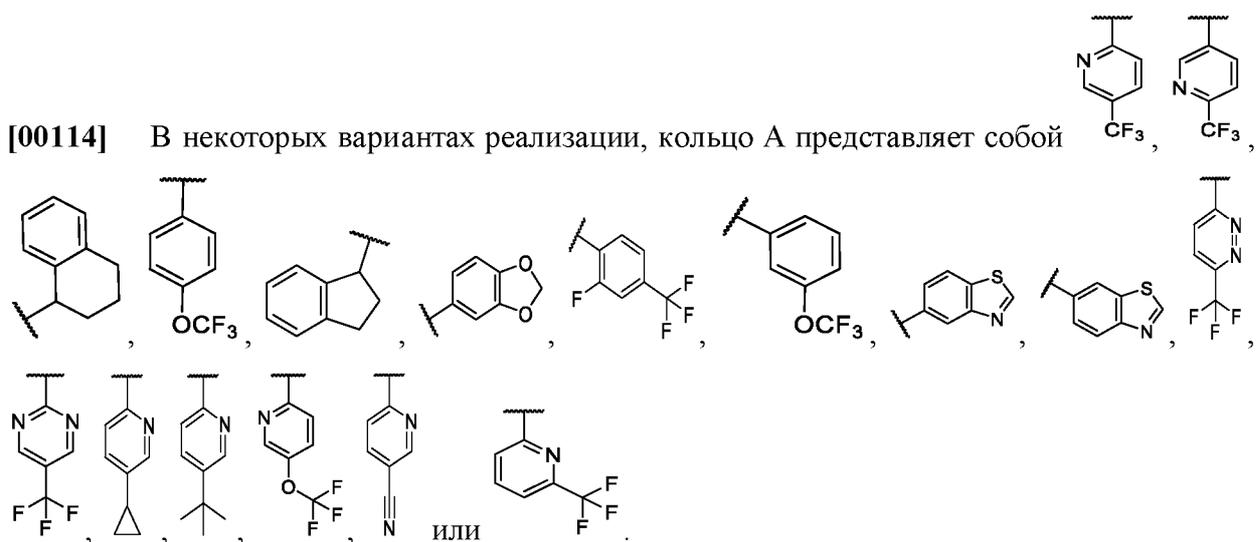
[00109] В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -H, -галоген, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатическую группу или -O-C₁₋₆ алифатическую группу, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы, замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой незамещенную -O-C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -OCH₃. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -O-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -O-C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -O-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -OCF₃. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой .

вариантах реализации, R^7 представляет собой –галоген. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой незамещенную $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -CN. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-NO_2$.

[00113] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой



[00114] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой



[00115] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из представленных в Таблице А, ниже.

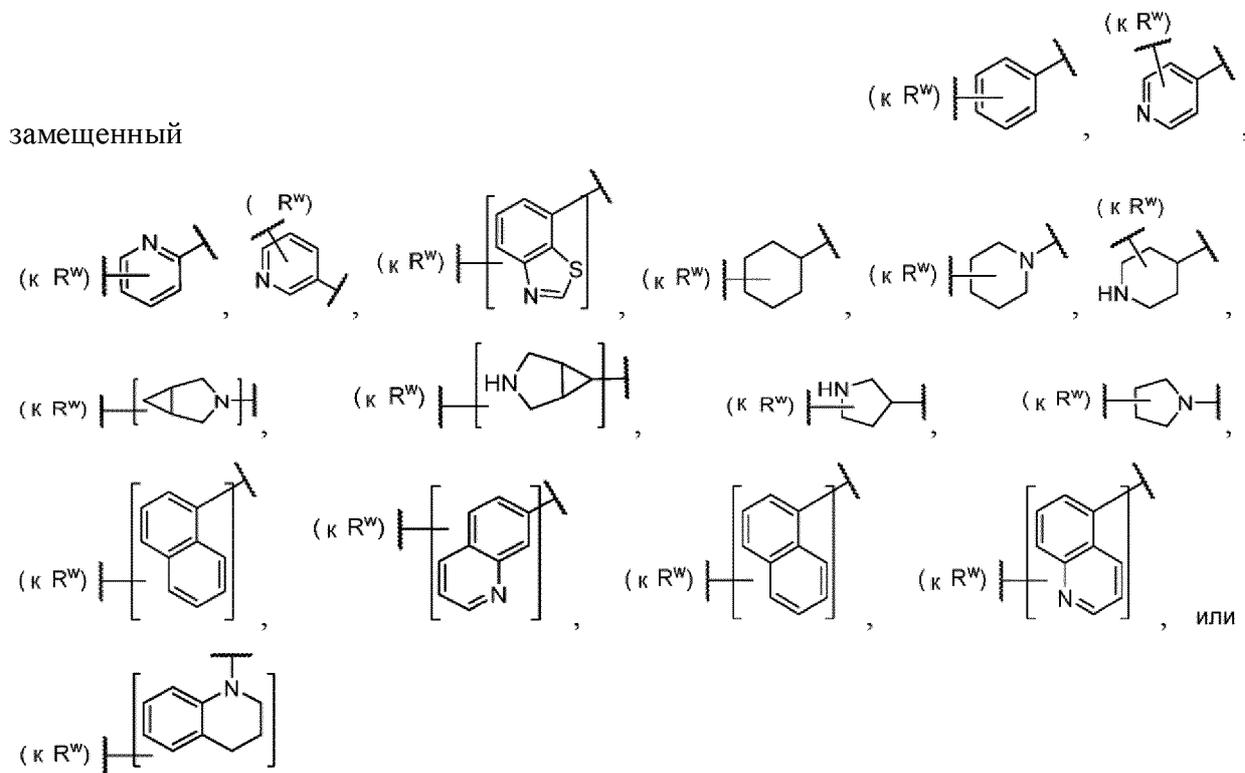
[00116] Как определено в общих чертах выше, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00117] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично

ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00118] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота.

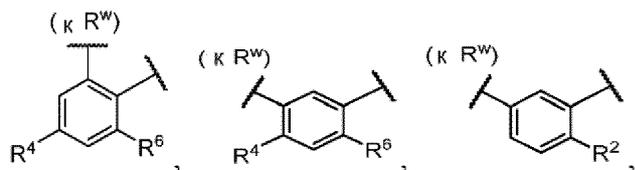
[00119] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно

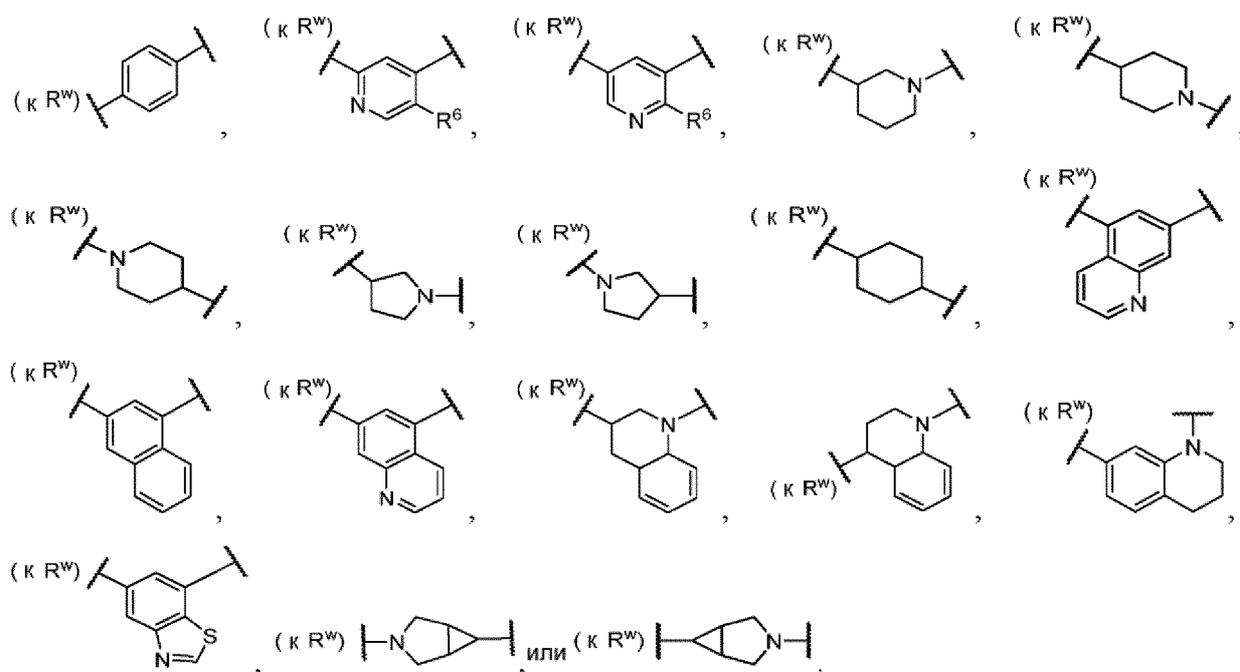


[00120] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В необязательно замещено 1-4 раза галогеном, S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂.

[00121] В некоторых вариантах реализации, кольцо В необязательно замещено 1-4 раза - F, -Cl, -Br-, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₃, -OCH₃, или -C(CH₃)₃.

[00122] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой



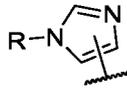


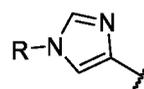
[00123] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В выбрано из представленных в Таблице А, ниже.

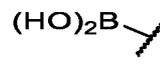
[00124] Как определено в общих чертах выше, R^2 представляет собой -Н или необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

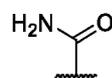
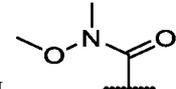
[00125] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой -Н.

[00126] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой 4, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза - C_{1-6} алкилом.

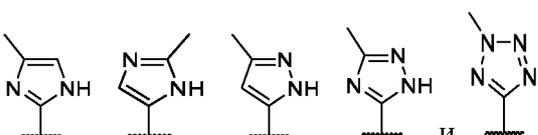
[00127] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой , где R имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2

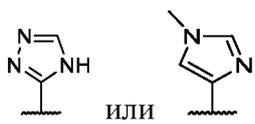
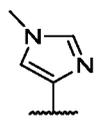
представляет собой , где R имеет значение, описанное в настоящем документе.

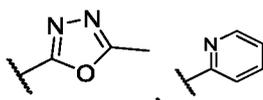
[00128] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В

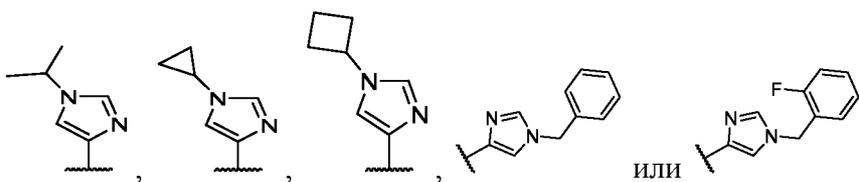
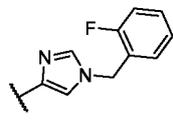
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой ,  или .

[00129] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота. В некоторых вариантах

реализации, R^2 выбран из . В некоторых вариантах

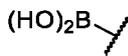
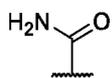
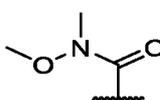
реализации, R^2 представляет собой  или .

[00130] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой .

 или .

[00131] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из представленных в Таблице А ниже.

[00132] Как определено в общих чертах выше, в некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой -H.

[00133] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой ,  или .

[00134] В некоторых вариантах реализации, R^3 выбран из представленных в Таблице А ниже.

[00135] Как определено выше, R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$.

[00136] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$ или $-C(O)OR$.

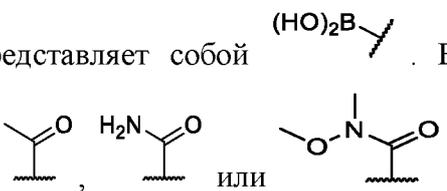
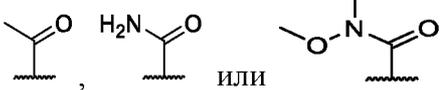
[00137] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -H.

[00138] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -Br.

[00139] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)N(R)_2$. В

некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2NHCH_3$.

[00140] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$.

[00141] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $(HO)_2B$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой .

[00142] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из представленных в Таблице А, ниже.

[00143] Как определено выше, R^6 представляет собой $-H$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

[00144] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-H$, -галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу, $-OC_{1-6}$ алифатическую группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенных 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждый из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

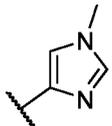
[00145] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-Br$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-NO_2$.

[00146] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CF_3$.

[00147] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой незамещенную $-OC_{1-6}$

алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OCF_3$.

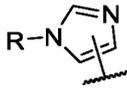
[00148] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенных 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждый из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых

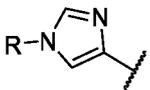
вариантах реализации, R^6 представляет собой .

[00149] В некоторых вариантах реализации, R^6 выбран из представленных в Таблице А, ниже.

[00150] Как определено в общих чертах выше, R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

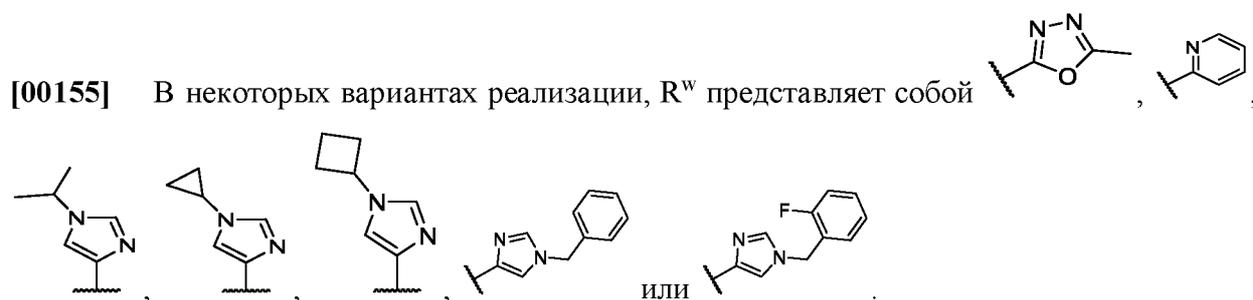
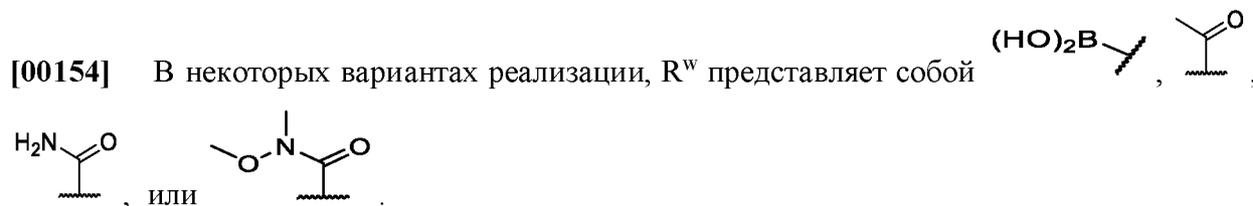
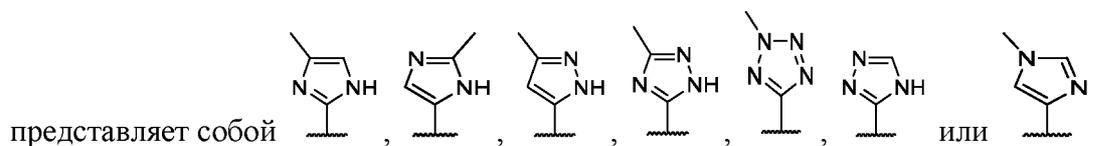
[00151] В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой 4, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алкильной группой.

[00152] В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой , где R имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^w

представляет собой , где R имеет значение, описанное в настоящем документе.

[00153] В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой 4, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода

или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алкильной группой. В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота. В некоторых вариантах реализации, R^w



[00156] В некоторых вариантах реализации, R^w выбран из представленных в Таблице А, ниже.

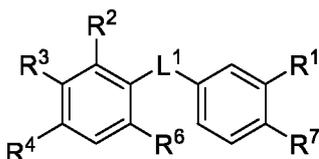
[00157] Как определено в общих чертах выше, R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[00158] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-H$.

[00159] В некоторых вариантах реализации, R необязательно замещен $-C_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых вариантах реализации, изобретения, R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CF_3$.

[00160] В некоторых вариантах реализации, R выбран из представленных в Таблице А, ниже.

[00161] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой



соединение **Формулы А-2**: R^4 или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 и L^1 независимо определяется и описывается в вариантах реализации, в разделе ингибиторы TEAD формул А и А-1 - А-50.

[00162] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к соединению формулы **А-2** или его фармацевтически приемлемой соли, где:

(а):

L^1 представляет собой -O- или -S-;

R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 азота;

R^3 представляет собой -H;

R^4 представляет собой $-S(O)_{2N}(R)_2$; $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$, каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной $-C_{1-6}$ алифатической группы;

R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном; и

R^7 представляет собой -H; или

(б):

L^1 представляет собой -NH-;

R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 азота;

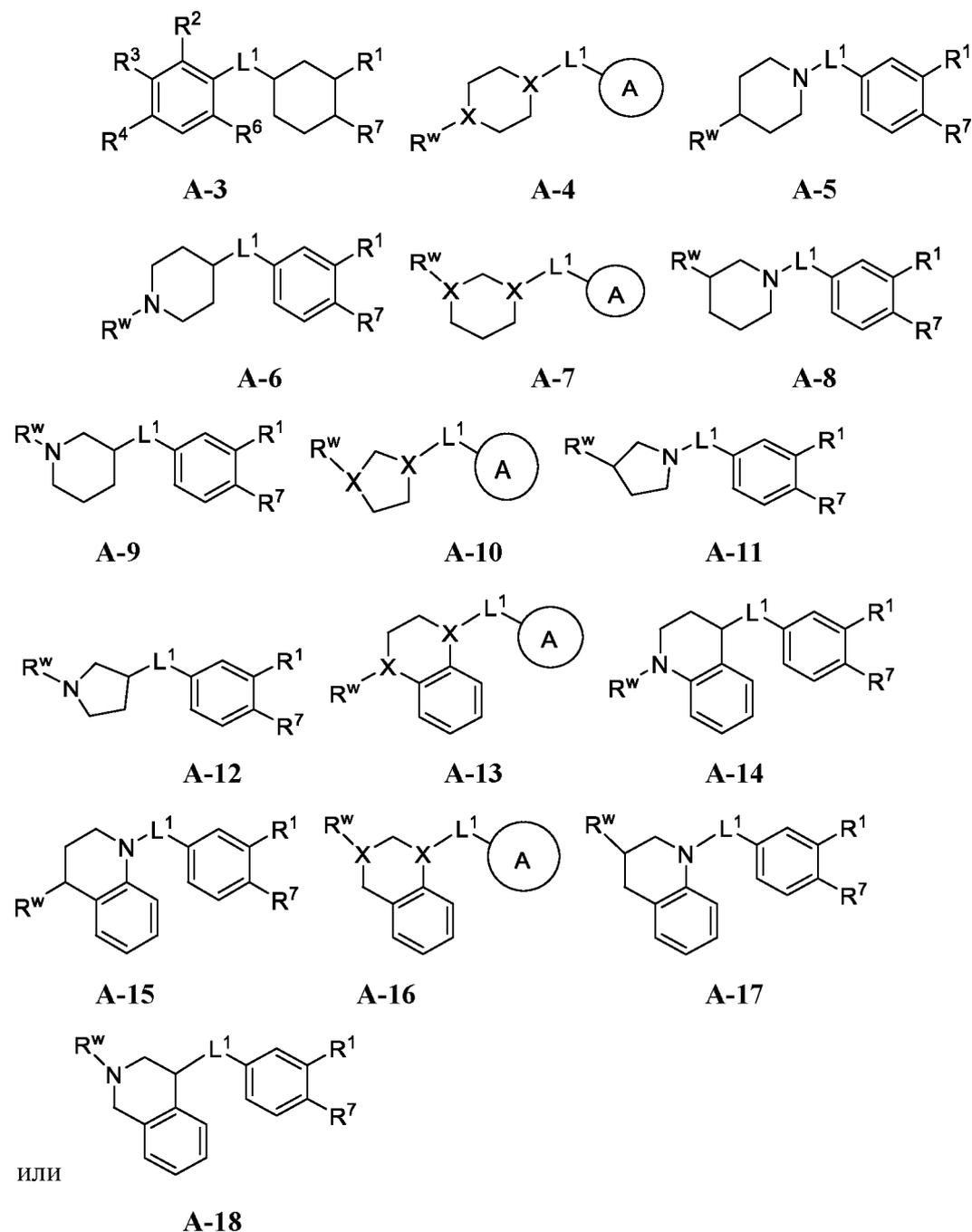
R^3 представляет собой -H;

R^4 представляет собой $-S(O)_{2N}(R)_2$; $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$, каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной $-C_{1-6}$ алифатической группы;

R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу; и

R^7 представляет собой -H.

[00163] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение **Формулы**:



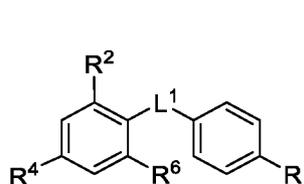
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N, и каждый из колец A, R^w, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ и L¹ независимо является таким как определено и описано в вариантах реализации, в разделе ингибиторов TEAD Формул A и A-1 - A-50.

[00164] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение формулы **A** или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо A представляет собой фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое

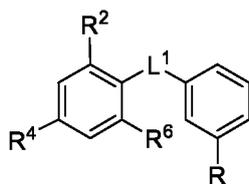
кольцо, содержащее 1 -2 азота; Кольцо В представляет собой фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота; и каждый из R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00165] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующего:

i. Формула (A-19) или (A-20):



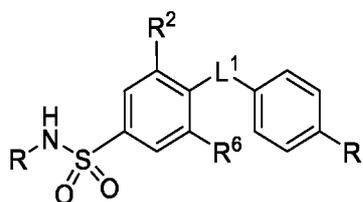
A-19



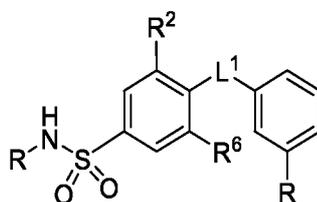
A-20

где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^4 , R^6 и R независимо имеет значения определенные и описанные в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

ii. Формула (A-21) или (A-22):



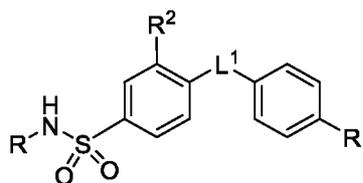
A-21



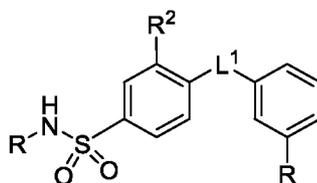
A-22

где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^6 и R независимо имеет значения, определенные и описаны в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

iii. Формула (A-23) или (A-24):



A-23

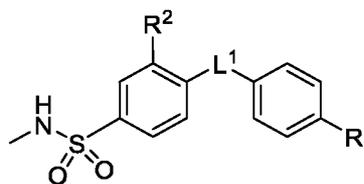


A-24

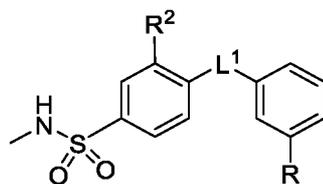
где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-N(R)-$, и

каждый из R^2 , R^6 и R независимо имеет значения, определенные и описаны в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

iv. Формула (А-25) или (А-26):



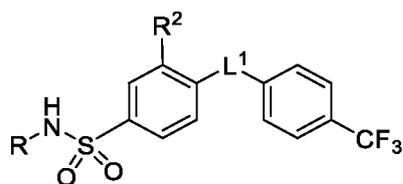
А-25



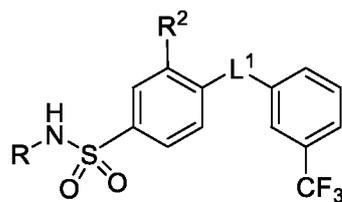
А-26

где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз на $-F$, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

v. Формула (А-27) или (А-28):



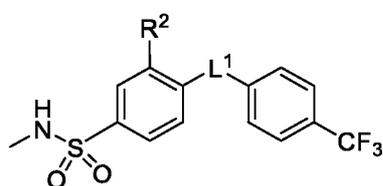
А-27



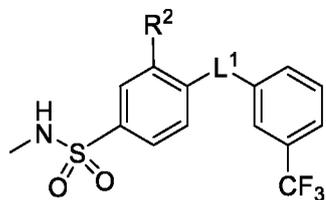
А-28

где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

vi. Формула (А-29) или (А-30):



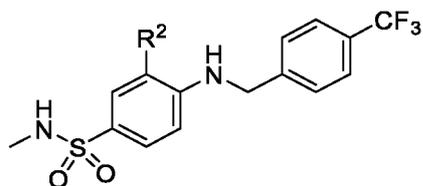
А-29



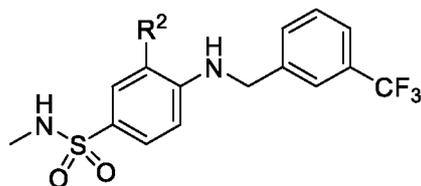
А-30

где L^1 представляет собой C_{2-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

vii. Формула (А-31) или (А-32):



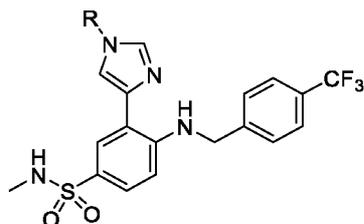
A-31



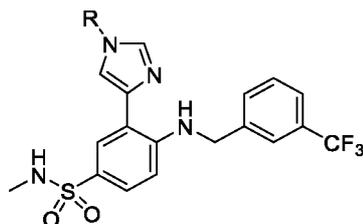
A-32

где R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота;

viii. Формула (A-33) или (A-34):



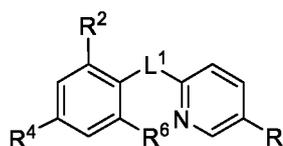
(A-33)



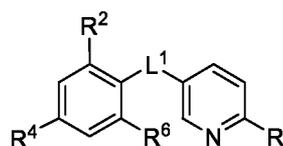
(A-34)

где R независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

ix. Формула (A-35) или (A-36):



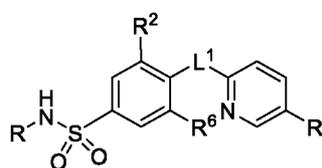
A-35



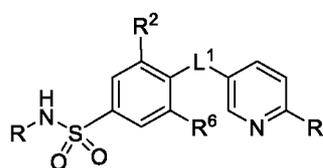
A-36

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^4 , R^6 и R независимо имеет значения, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

x. Формула (A-37) или (A-38):



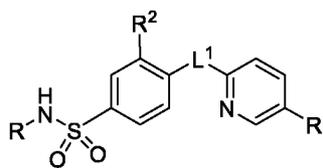
A-37



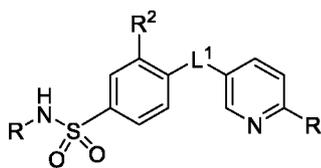
A-38

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^6 и R независимо имеет значения, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

xi. Формула (A-39) или (A-40):



A-39



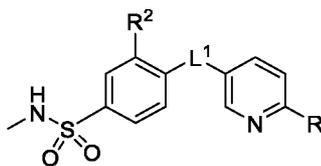
A-40

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, и каждый из R^2 и R независимо имеет значения, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

xii. Формула (A-41) или (A-42):



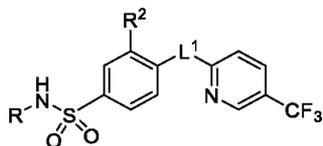
A-41



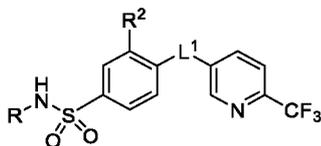
A-42

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз на $-F$, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

xiii. Формула (A-43) или (A-44):



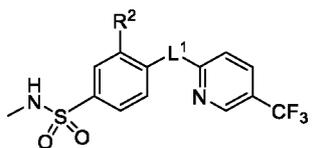
A-43



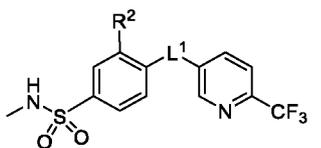
A-44

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

xiv. Формула (A-45) или (A-46):



A-45



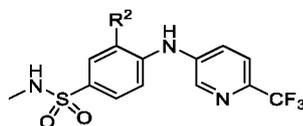
A-46

где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную группу, в которой 1 метиленовое звено цепи заменено на $-NH-$, и R^2 является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

xv. Формула (А-47) или (А-48):



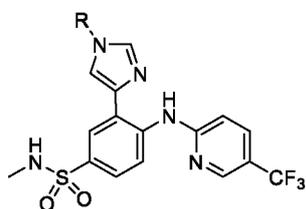
А-47



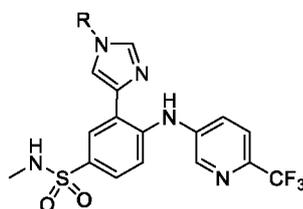
А-48

где R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота; или

xvi. Формула (А-49) или (А-50):



А-49



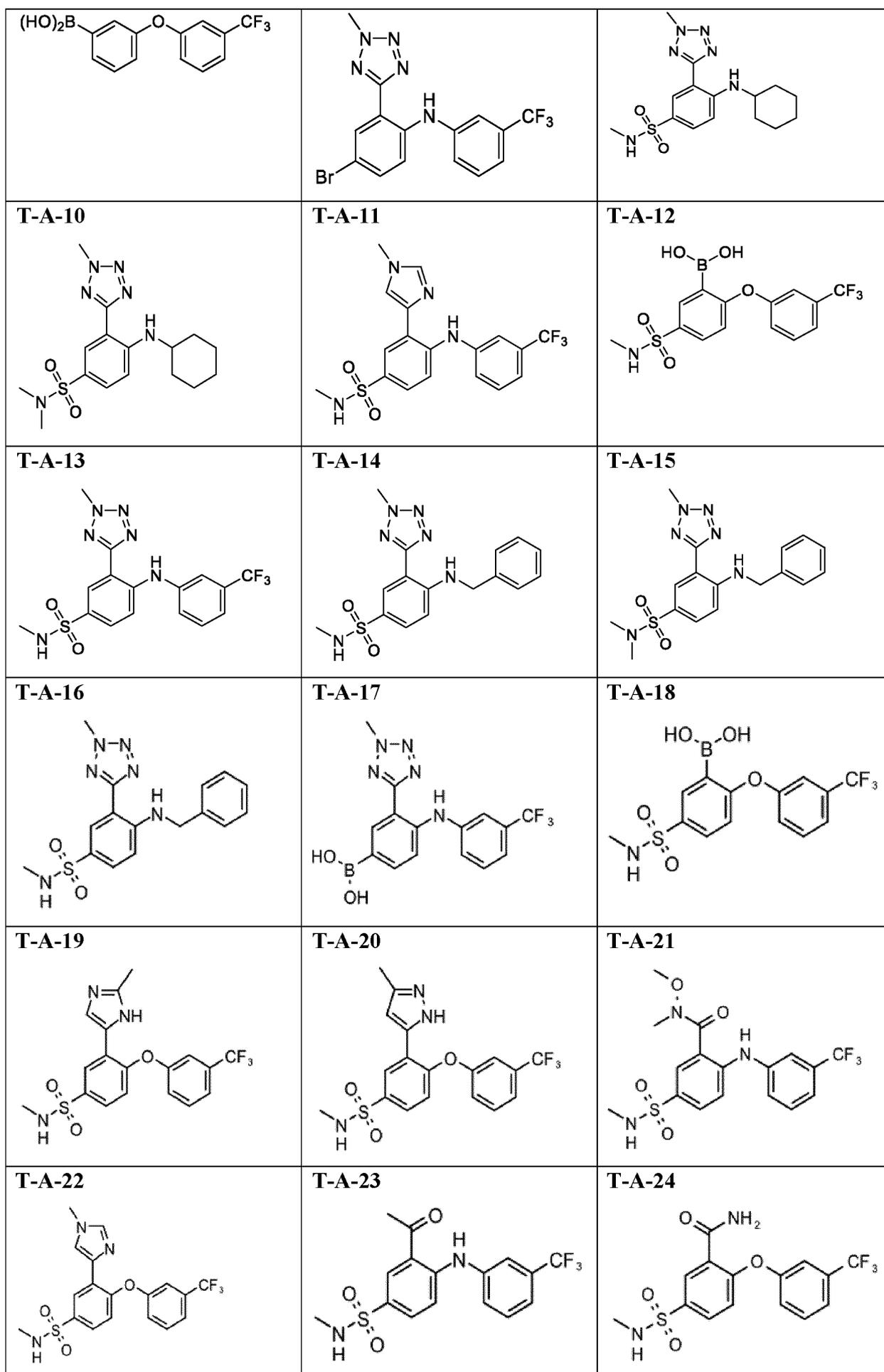
А-50

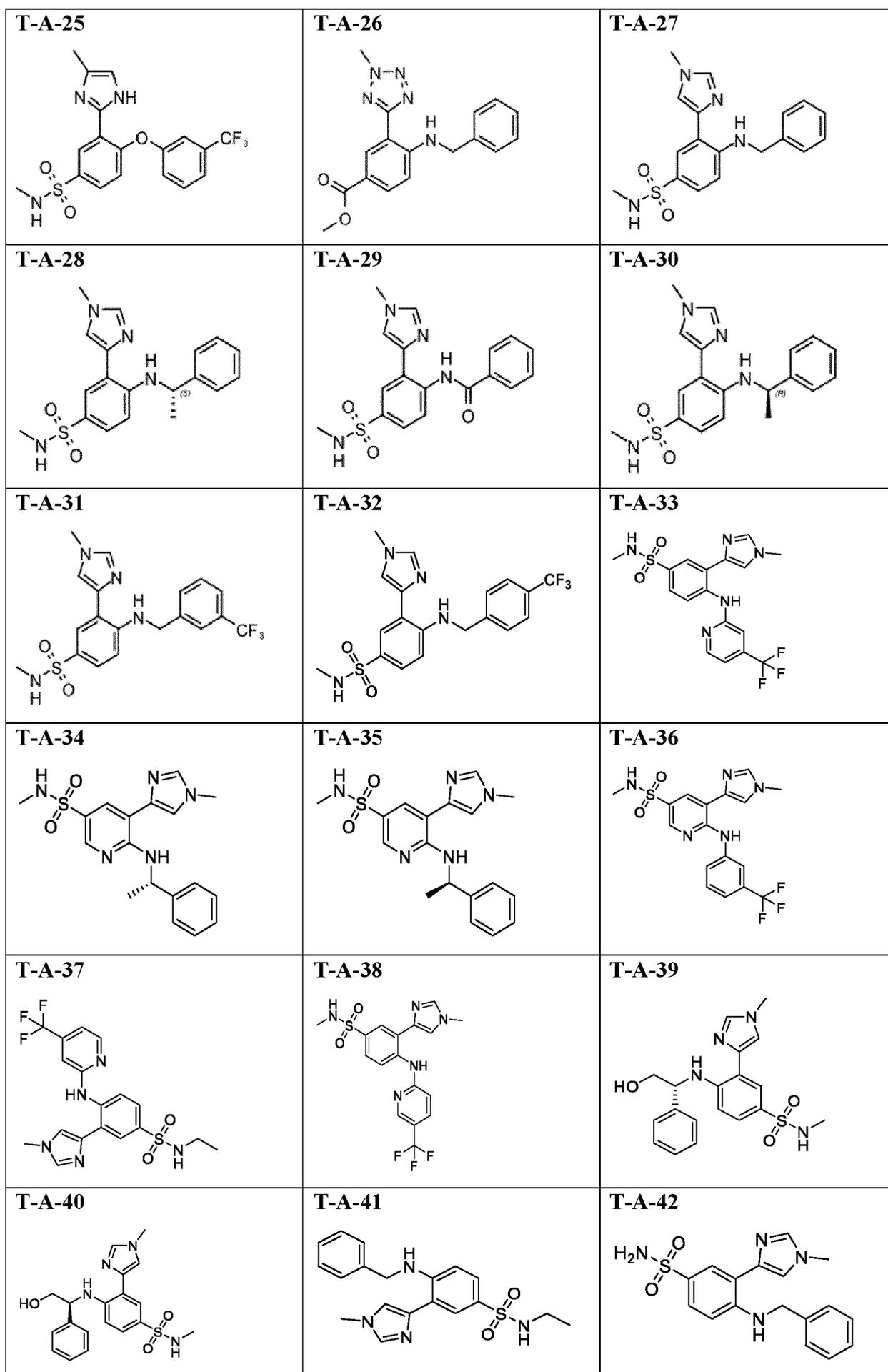
где R является таким, как независимо определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул А и А-1 - А-50;

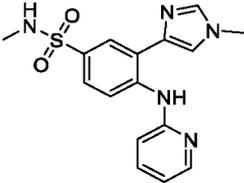
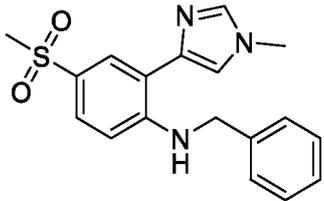
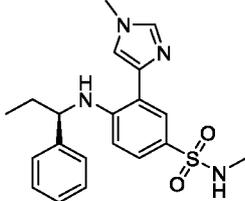
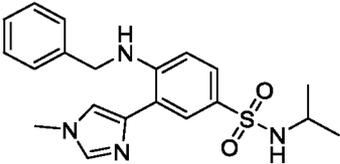
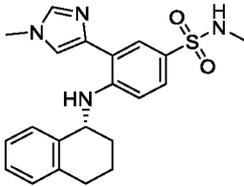
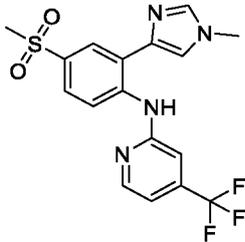
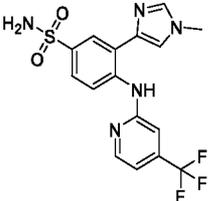
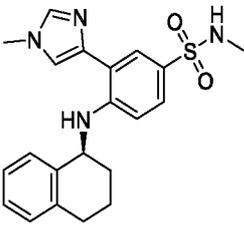
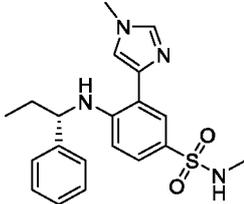
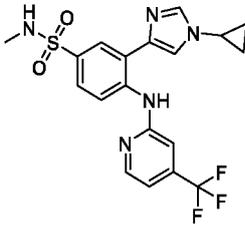
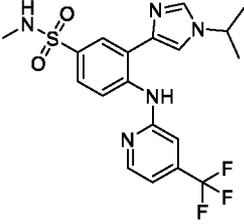
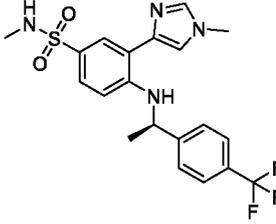
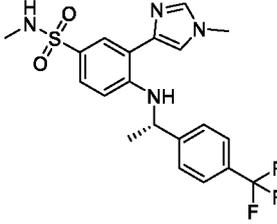
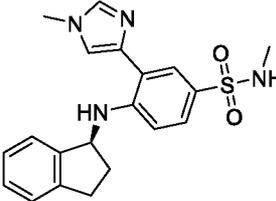
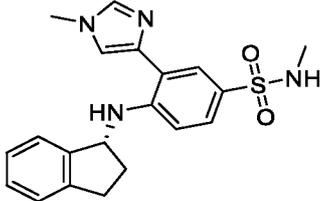
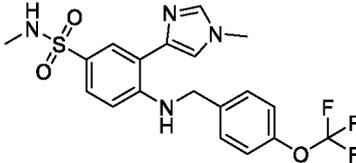
[00166] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из перечня, приведенного в Таблице А или его фармацевтически приемлемой соли.

Таблица А. Примеры ингибиторов TEAD

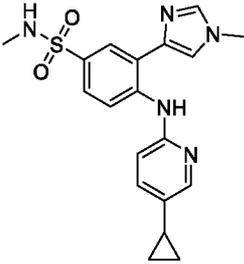
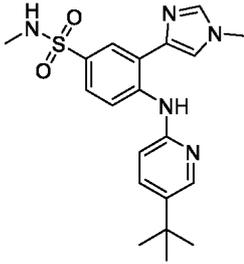
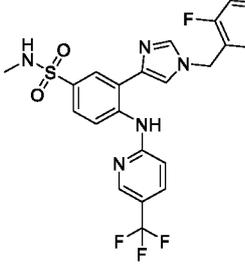
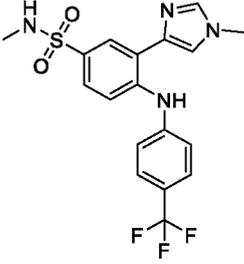
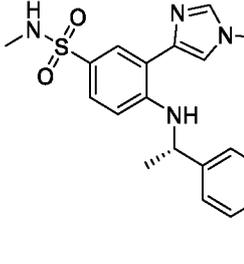
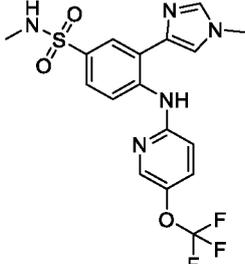
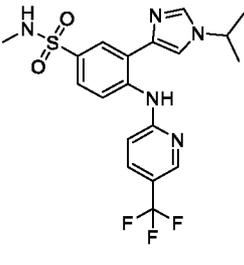
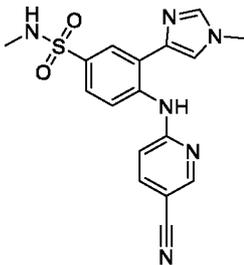
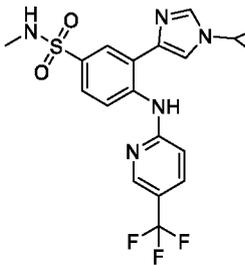
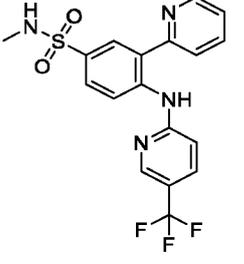
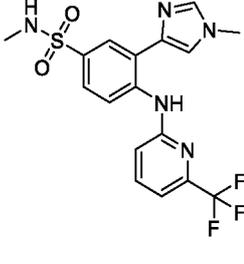
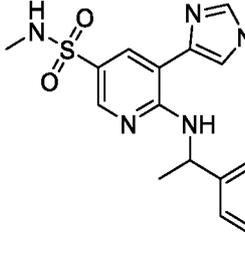
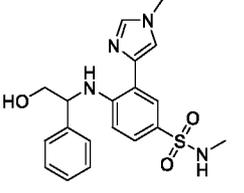
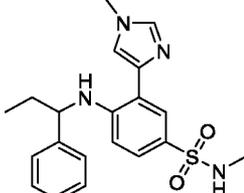
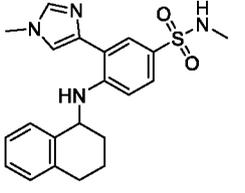
<p>T-A-1</p>	<p>T-A-2</p>	<p>T-A-3</p>
<p>T-A-4</p>	<p>T-A-5</p>	<p>T-A-6</p>
<p>T-A-7</p>	<p>T-A-8</p>	<p>T-A-9</p>

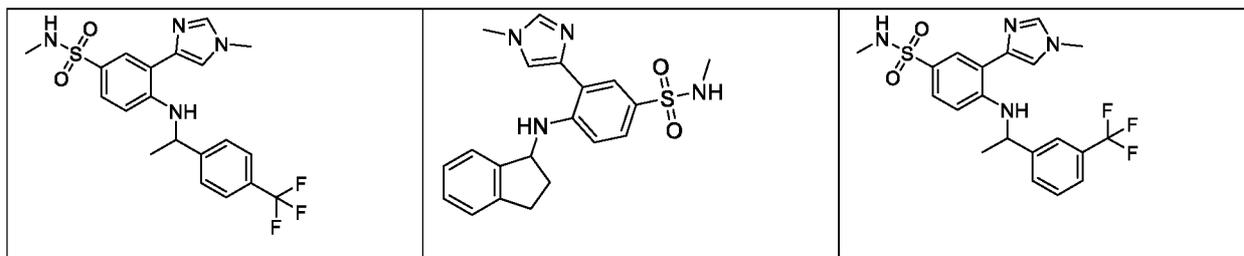




<p>T-A-43</p> 	<p>T-A-44</p> 	<p>T-A-45</p> 
<p>T-A-46</p> 	<p>T-A-47</p> 	<p>T-A-48</p> 
<p>T-A-49</p> 	<p>T-A-50</p> 	<p>T-A-51</p> 
<p>T-A-52</p> 	<p>T-A-53</p> 	<p>T-A-54</p> 
<p>T-A-55</p> 	<p>T-A-56</p> 	<p>T-A-57</p> 
<p>T-A-58</p> 	<p>T-A-59</p> 	<p>T-A-60</p> 
<p>T-A-61</p>	<p>T-A-62</p>	<p>T-A-63</p>

T-A-64	T-A-65	T-A-66
T-A-67	T-A-68	T-A-69
T-A-70	T-A-71	T-A-72
T-A-73	T-A-74	T-A-75
T-A-76	T-A-77	T-A-78

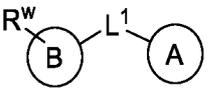
<p>T-A-79</p> 	<p>T-A-80</p> 	<p>T-A-81</p> 
<p>T-A-82</p> 	<p>T-A-83</p> 	<p>T-A-84</p> 
<p>T-A-85</p> 	<p>T-A-86</p> 	<p>T-A-87</p> 
<p>T-A-88</p> 	<p>T-A-89</p> 	<p>T-A-90</p> 
<p>T-A-91</p> 	<p>T-A-92</p> 	<p>T-A-93</p> 
<p>T-A-94</p>	<p>T-A-95</p>	<p>T-A-96</p>



2. Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34

[00167] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбирают из ингибиторов, описанных в WO 2020/243415, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00168] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

соединение **Формулы В**: , или его фармацевтически приемлемую соль, где L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

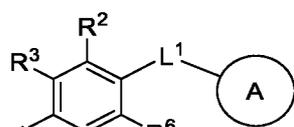
Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1 -2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4

гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой головную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, она необязательно образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В; и каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[00169] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой



соединение формулы **B-1**, или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂;

R^2 представляет собой -H или головную группу;

R^3 представляет собой -H или головную группу;

R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$ или головную группу;

R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[00170] Как определено в общих чертах выше, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

[00171] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

[00172] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой ковалентную связь.

[00173] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O- или -N(R)C(O)N(R)-.

[00174] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи необязательно заменены на -CH(SR)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[00175] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -S- или -N(R)-.

[00176] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -CH(OR)-, -CH(SR)- или -CH(N(R)₂)-.

[00177] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(S)O- или -OC(S)-.

[00178] В некоторых вариантах реализации, L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена

цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[00179] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[00180] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$ или $-N(R)C(O)N(R)-$.

[00181] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH(SR)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$.

[00182] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$ или $-N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-S-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-$.

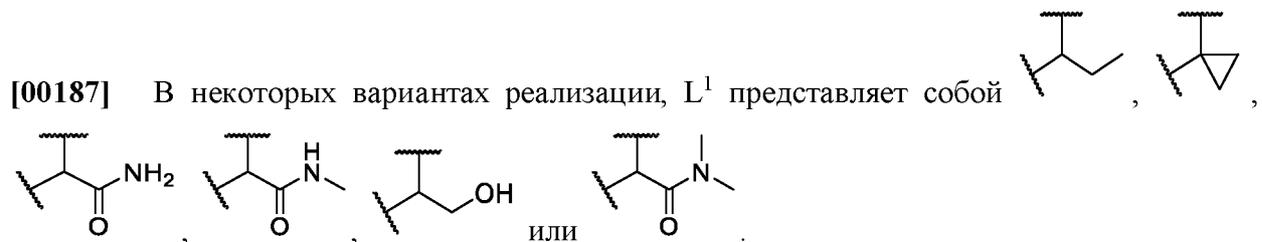
[00183] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$ или $-CH(N(R)_2)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH(OR)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH(SR)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH(N(R)_2)-$.

[00184] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$ или $-OC(S)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(O)O-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-OC(O)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-SO-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-SO_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(S)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(S)O-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-OC(S)-$.

[00185] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(O)N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-(R)NC(O)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-OC(O)N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-(R)NC(O)O-$. В некоторых вариантах

реализации, L^1 представляет собой $N(R)C(O)N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-SO_2N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-(R)NSO_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-C(S)N(R)-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-(R)NC(S)-$. или В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-(R)NC(S)N(R)-$.

[00186] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH(CH_3)-$, $-C(O)-NH-$ или $-N(CH_3)-$.



[00188] В некоторых вариантах реализации, L^1 выбран из представленных в Таблице В, ниже.

[00189] Как определено в общих чертах выше, кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раза -галогеном, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$;

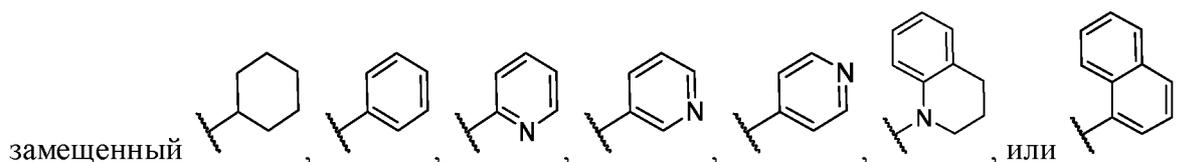
[00190] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00191] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное

моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А обязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой обязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой обязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой обязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00192] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой обязательно замещенный фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 атома азота.

[00193] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой обязательно



[00194] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А обязательно замещено 1-2 раза -галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -OC₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А обязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -OC₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А обязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -OC₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

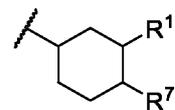
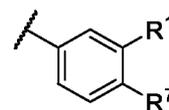
[00195] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или

частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00196] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

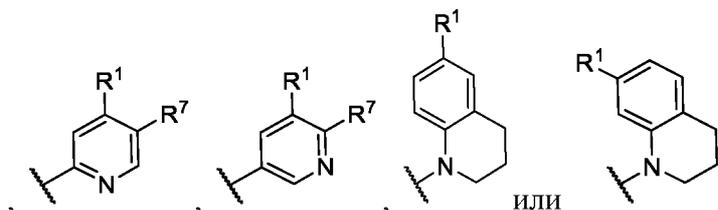
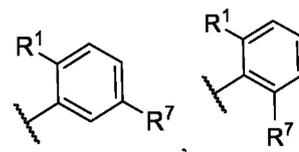
[00197] В некоторых вариантах реализации, кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN, или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

[00198] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из



, где каждый из R¹ и R⁷ независимо является таким, как описано в настоящем документе.

[00199] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из



[00200] В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -H, -галоген, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатическую группу или -O-C₁₋₆ алифатическую группу, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы, замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой незамещенную -O-C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -OCH₃. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -O-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых

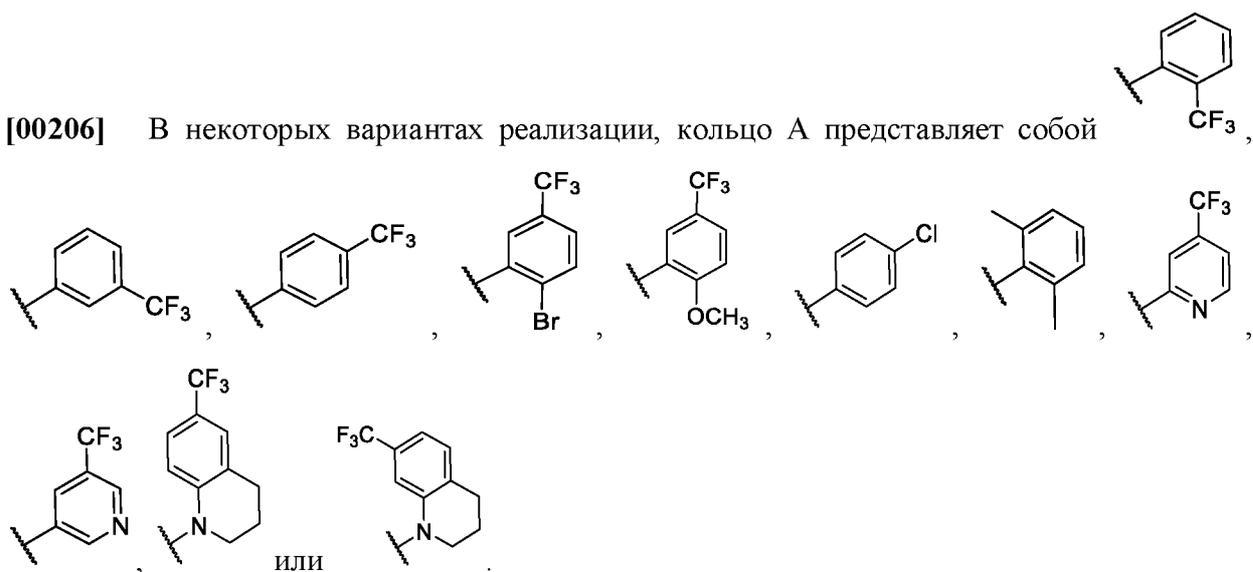
вариантах реализации, R^1 представляет собой $-O-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –F.

[00201] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой -H, -галоген, -CN, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой –H. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой –галоген. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, изобретения, R^1 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –F. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –F. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –CN. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-NO_2$.

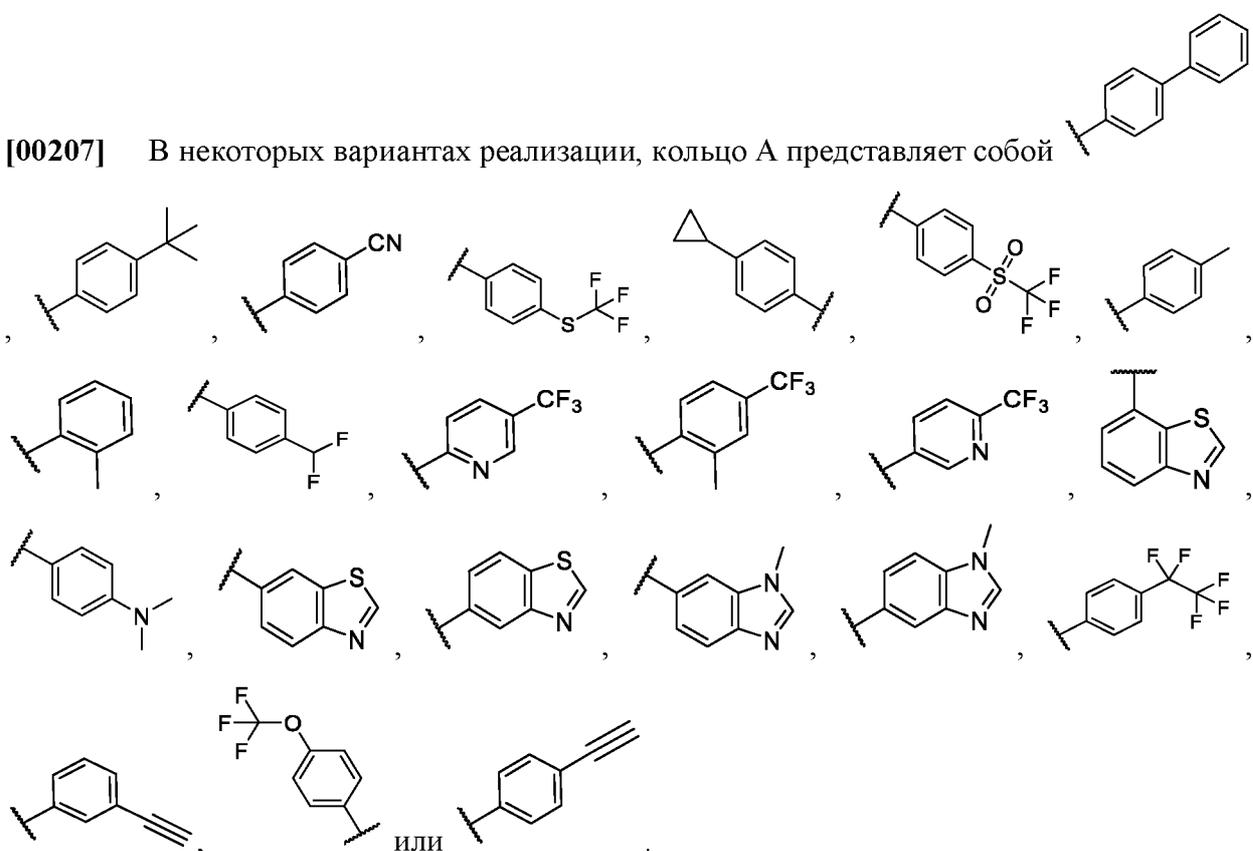
[00202] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-SCF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-S(O)_2CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CHF_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CF_2CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой .

[00203] В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой -H, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу или $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-O-C_{1-6}$ алифатической группы, замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз

[00206] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой



[00207] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой



[00208] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из представленных в Таблице В, ниже.

[00209] Как определено в общих чертах выше, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо,

содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

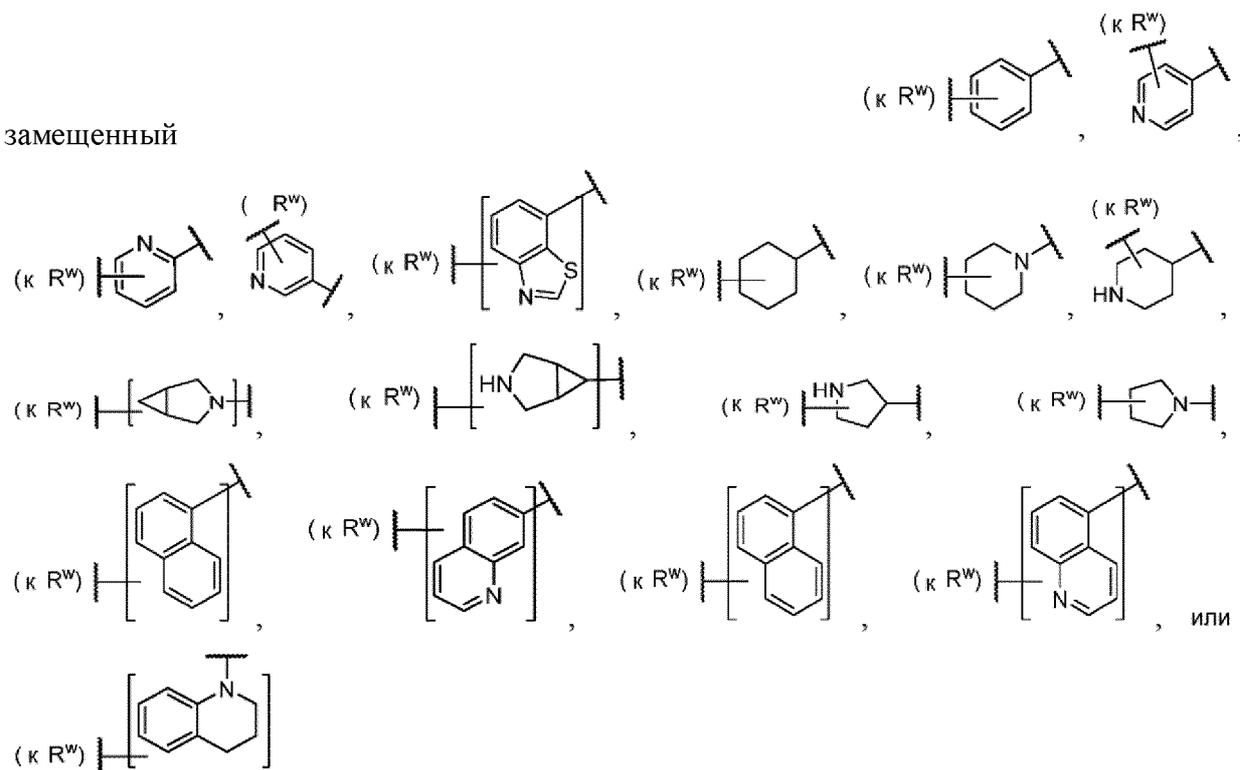
[00210] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00211] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота.

[00212] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота.

[00213] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно

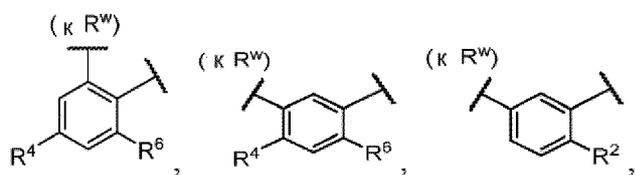
замещенный

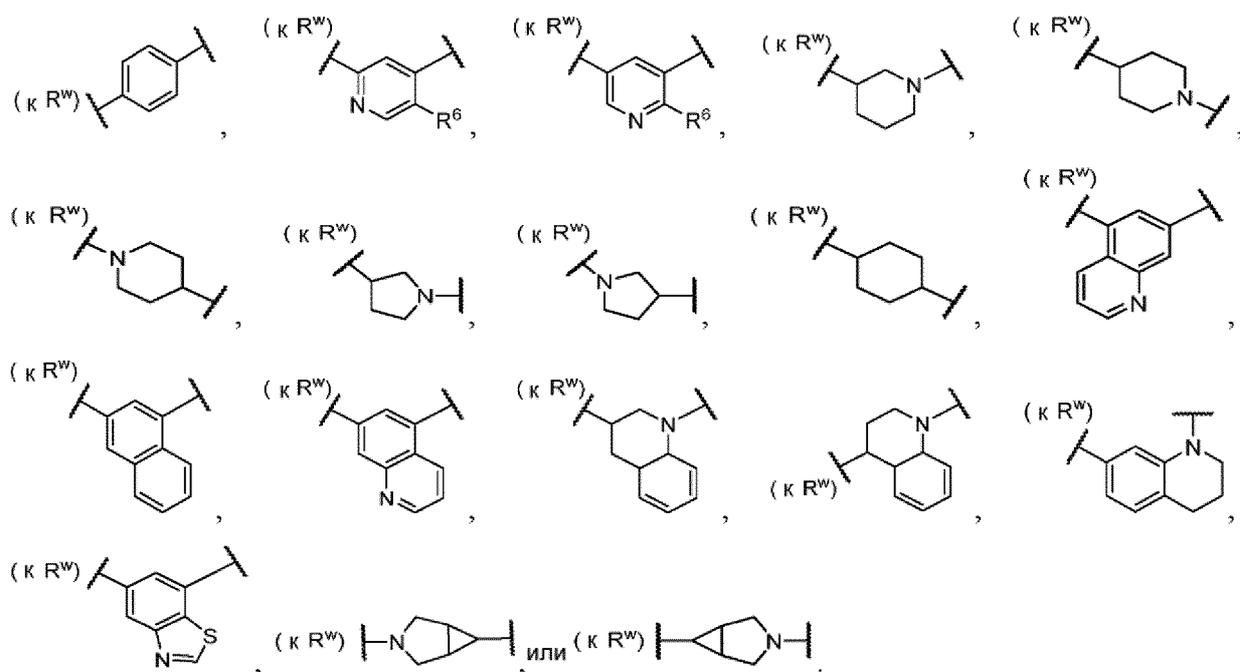


[00214] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В необязательно замещено 1-4 раза галогеном, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-O-C_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-O-C_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

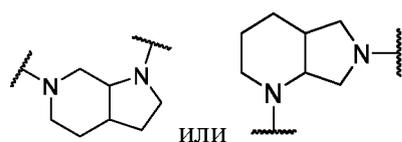
[00215] В некоторых вариантах реализации, кольцо В необязательно замещено 1-4 раза $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-C(CH_3)_3$.

[00216] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой





[00217] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

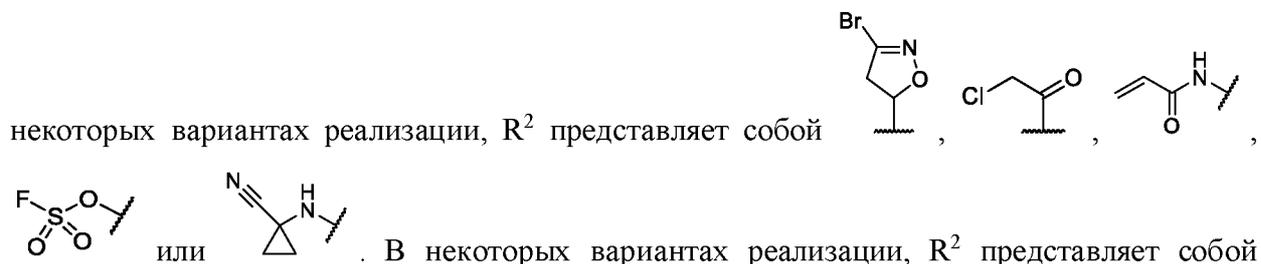


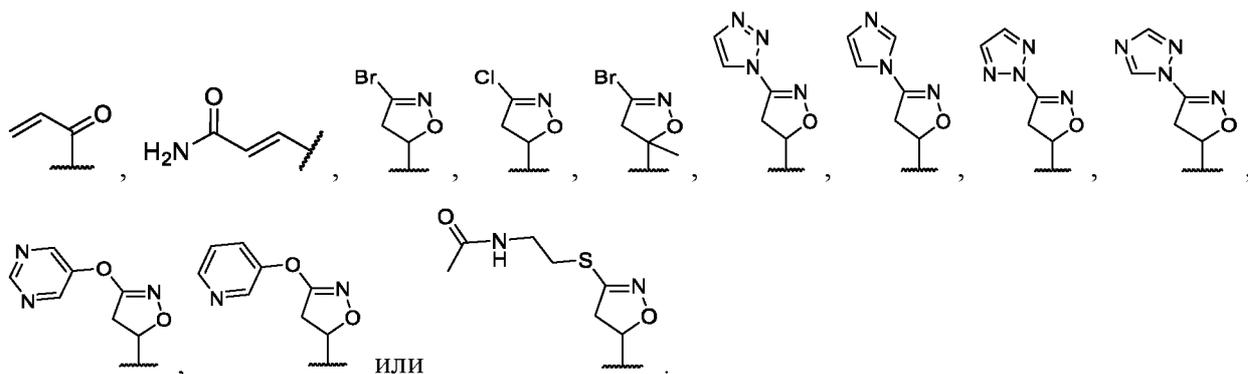
[00218] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В выбрано из представленных в Таблице В, ниже.

[00219] Как определено в общих чертах выше, R^2 представляет собой -H или головную группу.

[00220] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой -H.

[00221] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой головную группу. В



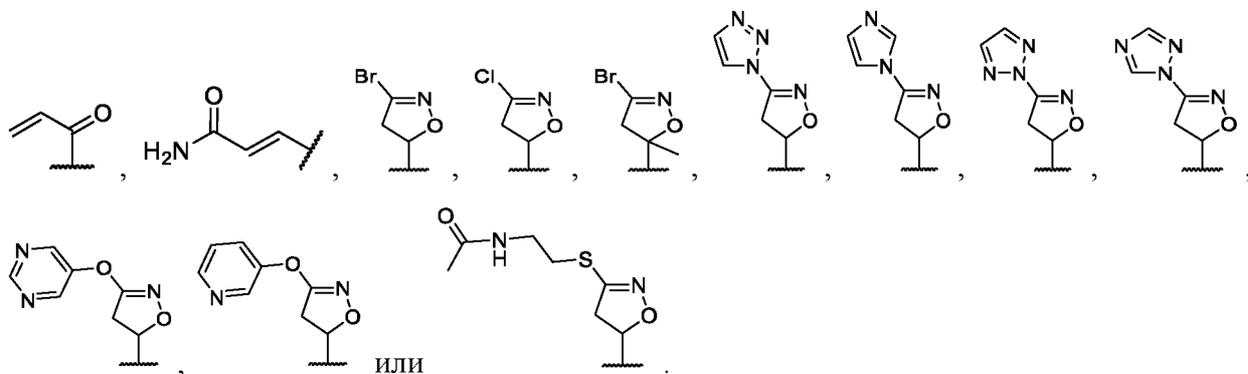
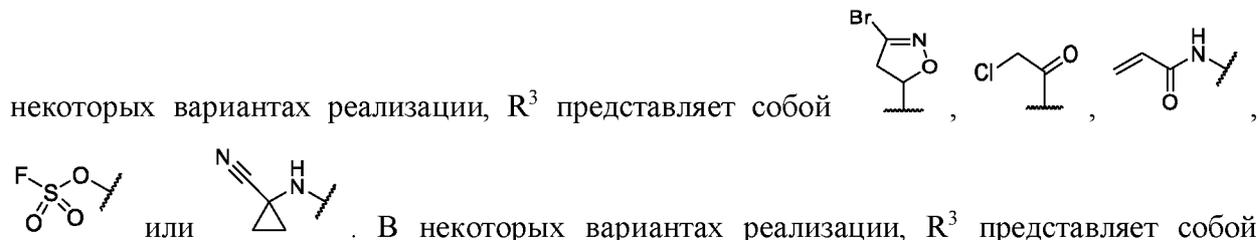


[00222] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из представленных в Таблице В ниже.

[00223] Как определено в общих чертах выше, R^3 представляет собой -H или головную группу.

[00224] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой -H.

[00225] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой головную группу. В



[00226] В некоторых вариантах реализации, R^3 выбран из представленных в Таблице В, ниже.

[00227] Как определено в общих чертах выше, R^4 представляет собой -H, галоген, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂ или головную группу.

[00228] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -H, галоген, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR или головную группу.

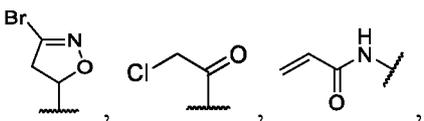
[00229] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -H.

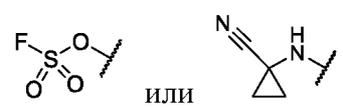
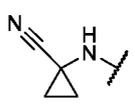
[00230] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой -Br.

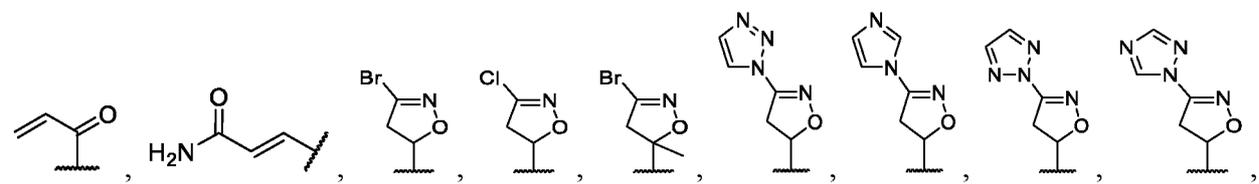
[00231] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2NHCH_3$.

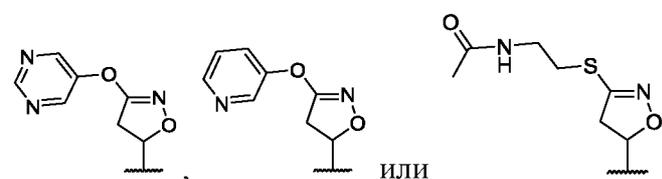
[00232] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$.

[00233] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой головную группу. В

некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой 

 или . В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой





[00234] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из представленных в Таблице В, ниже.

[00235] Как определено в общих чертах выше, R^6 представляет собой $-H$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

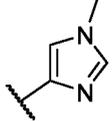
[00236] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-H$, -галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу, $-OC_{1-6}$ алифатическую группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенные 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

[00237] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-F$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-Br$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-NO_2$.

[00238] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-CF_3$.

[00239] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой незамещенную $-OC_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OC_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой $-OCF_3$.

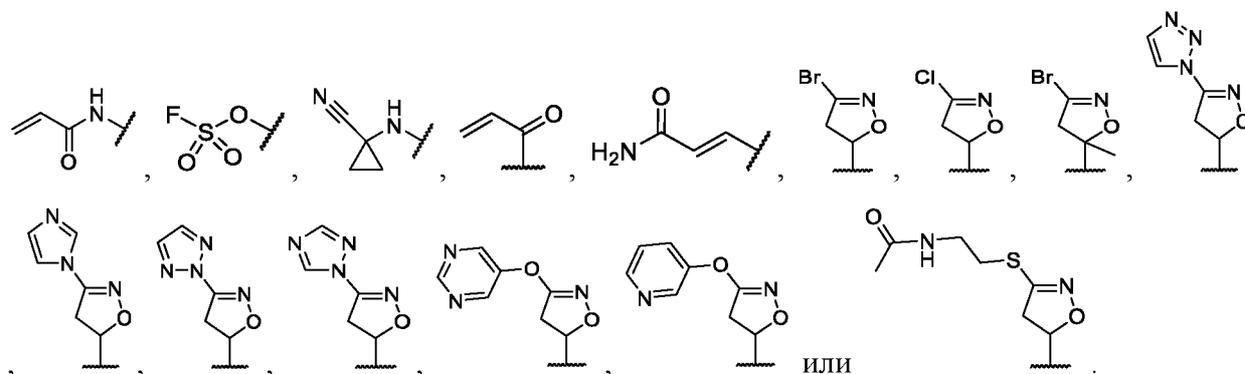
[00240] В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенных 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждый из $-C_{1-6}$ алифатической группы и OC_{1-6} алифатической группы независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых

вариантах реализации, R^6 представляет собой  .

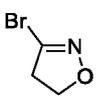
[00241] В некоторых вариантах реализации, R^6 выбран из представленных в Таблице В, ниже.

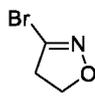
[00242] Как определено в общих чертах выше, R^w представляет собой головную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, он необязательно образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В.

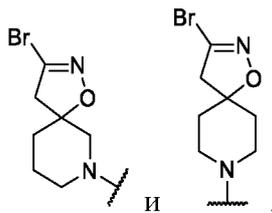
[00243] В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой головную группу.



[00245] В некоторых вариантах реализации, где R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, R^w образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В. В некоторых вариантах реализации, где R^w представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, R^w образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В. В некоторых вариантах реализации, где R^w

необязательно замещен , он образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В. В

некоторых вариантах реализации, где R^w необязательно замещен , он образует

спиробициклическое кольцо с Кольцом В, например,  и .

[00246] В некоторых вариантах реализации, R^w выбран из представленных в Таблице В, ниже.

[00247] Как определено в общих чертах выше, R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[00248] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -H.

[00249] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, изобретения, R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или

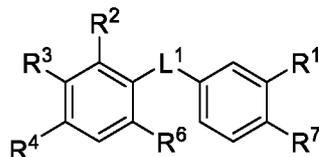
6 раз -галогеном, -CN, или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CF₃.

[00250] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, циклопропил, -CF₂CF₃ или .

[00251] В некоторых вариантах реализации, R выбран из представленных в Таблице В, ниже.

[00252] Используемая в настоящем документе «головная группа» способна ковалентно связываться с аминокислотным остатком (таким как цистеин, лизин, гистидин или другие остатки, которые могут быть ковалентно модифицированы), присутствующим в связывающем кармане целевого белка, например, TEAD, тем самым необратимо ингибируя белок. В некоторых вариантах реализации, головная группа определена и описана в вариантах реализации, в WO 2020/243423, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00253] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

соединение **Формулы В-2**:  или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ и L¹ независимо является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - А-34.

[00254] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение формулы **В-2** или его фармацевтически приемлемую соль, где:

(а):

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собою головную группу;

R³ представляет собой -H;

R⁴ представляет собой -S(O)₂N(R)₂; -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂, каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной -C₁₋₆ алифатической группы;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H; или

(б):

L^1 представляет собой -NH-;

R^1 представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота;

R^3 представляет собой -H;

R^4 представляет собой головную группу;

R^6 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R^7 представляет собой -H; или

(в):

L^1 представляет собой -O-;

R^1 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой -H;

R^3 представляет собою головную группу;

R^4 представляет собой -H;

R^6 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R^7 представляет собой -H; или

(г):

L^1 представляет собой -O-;

R^1 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой -H;

R^3 представляет собою головную группу;

R^4 представляет собой -H;

R^6 представляет собой -H;

R^7 представляет собой -H или галоген; или

(д):

L^1 представляет собой -O-;

R^1 представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R^2 представляет собой -H;

R^3 представляет собою головную группу;

R^4 представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген; или

(е):

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой -H;

R³ представляет собою головную группу;

R⁴ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген; или

(ж):

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

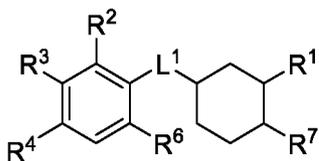
каждый из R² и R⁴ независимо представляет собой головную группу;

R³ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген.

[00255] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой



соединение **Формулы В-3**: или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ и L¹ независимо является таким, как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34.

[00256] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение формулы **В-3** или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собою головную группу;

R³ представляет собой -H;

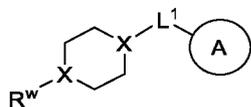
R⁴ представляет собой -S(O)₂N(R)₂; -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂, каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной -C₁₋₆ алифатической группы;

R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу; и

R^7 представляет собой -H или галоген.

[00257] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующего:

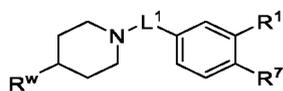
i. Формула (B-4):



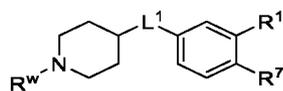
B-4

где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждое из Кольца A, R^w и L^1 независимо определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1- В-34;

ii. Формула (B-5) или (B-6):



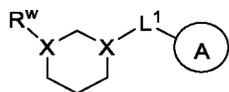
B-5



B-6

где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1- В-34;

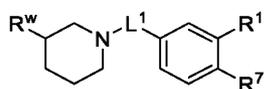
iii. Формула (B-7):



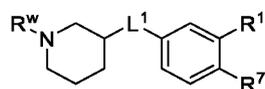
B-7

где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольцо A, R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

iv. Формула (B-8) или (B-9):



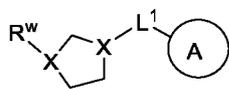
B-8



B-9

где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1- В-34;

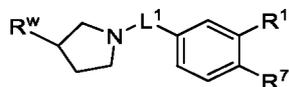
v. Формула (B-10):



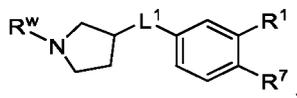
(B-10)

где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольцо А, R^w и L¹ независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

vi. Формула (В-11) или (В-12):



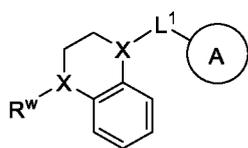
В-11



В-12

где каждый из R¹, R⁷, R^w и L¹ независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

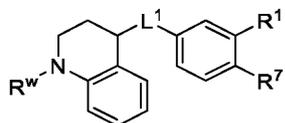
vii. Формула (В-13):



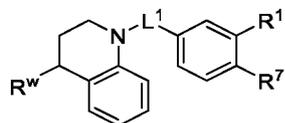
(В-13)

где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольцо А, R^w и L¹ независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

viii. Формула (В-14) или (В-15):



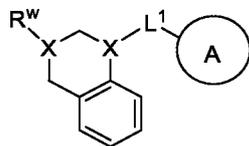
В-14



В-15

где каждый из R¹, R⁷, R^w и L¹ независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

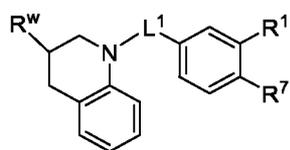
ix. Формула (В-16):



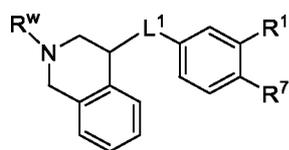
(В-16)

где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольцо А, R^w и L¹ независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34; или

x. Формула (В-17) или (В-18):



B-17



B-18

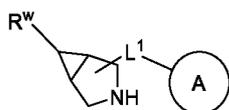
где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34.

[00258] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из Формул **B-4** - **B-18**, где L^1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном; R^w представляет собой головную группу; и R^7 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

[00259] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение Формулы **B** или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо А представляет собой фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 азота; Кольцо В представляет собой фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота; и каждый из R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34.

[00260] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующего:

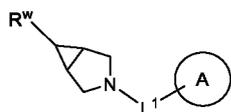
i. Формула (**B-19**):



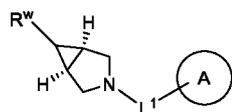
B-19

где каждый из Кольцо А, R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34.

ii. Формула (**B-20**) или (**B-21**):



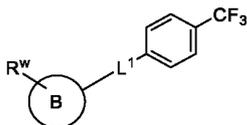
B-20



B-21

где каждый из Кольцо А, R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34.

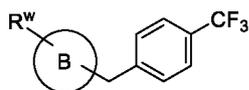
iii. Формула (B-22):



B-22

где каждый из Кольцо A, R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул B и B-1 - B-34; необязательно, L^1 не является $-NH-C(O)-$ или $-O-CH_2-$;

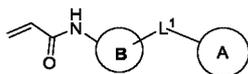
iv. Формула (B-23):



B-23

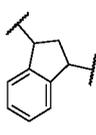
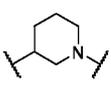
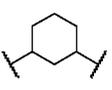
где каждый из Кольцо B и R^w независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул B и B-1 - B-34.

v. Формула (B-24):

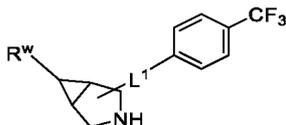


B-24

где каждый из Кольцо A, Кольцо B и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе ингибиторов TEAD Формул B и B-1 - B-34, при условии, что

кольцо B не представляет собой , , ,  или ; необязательно Кольцо B представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; кроме того необязательно, Кольцо B представляет собой необязательно замещенное 6-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота;

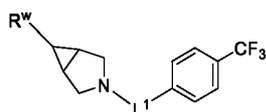
vi. Формула (B-25):



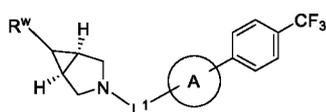
B-25

где каждый из R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул B и B-1 - B-34.

vii. Формула (B-26) или (B-27):



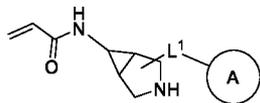
B-26



B-27

где каждый из R^w и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

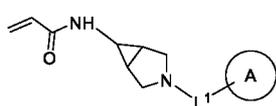
viii. Формула **(B-28)**:



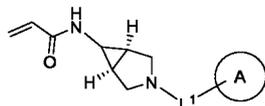
B-28

где каждый из Кольцо А и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

ix. Формула **(B-29)** или **(B-30)**:



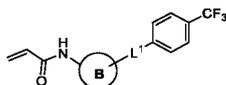
B-29



B-30

где каждый из Кольцо А и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34;

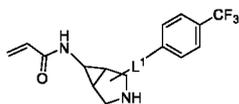
x. Формула **(B-31)**:



B31

где каждый из Кольцо А и L^1 независимо определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34; необязательно, L^1 не является $-CH_2-$;

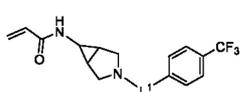
xi. Формула **(B-32)**:



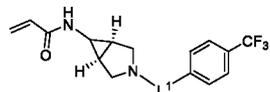
B-32

где L^1 определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул В и В-1 - В-34; или

xii. Формула **(B-33)** или **(B-34)**:



B-33

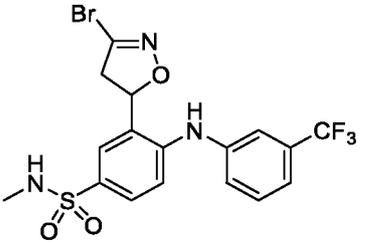
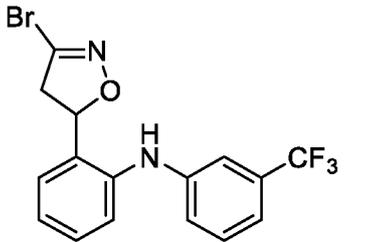
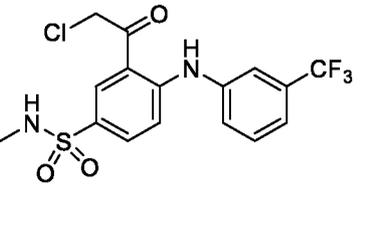
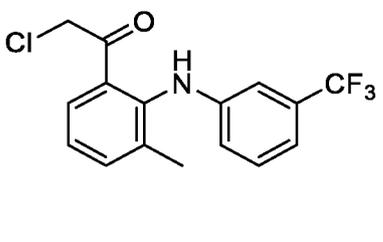
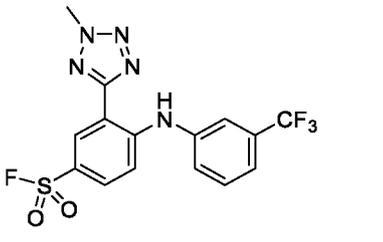
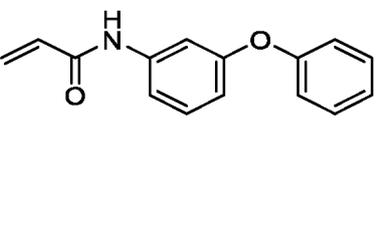
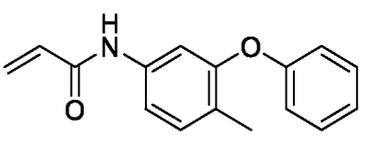
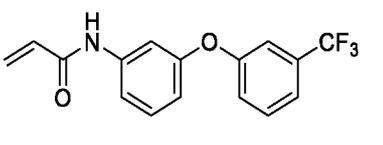
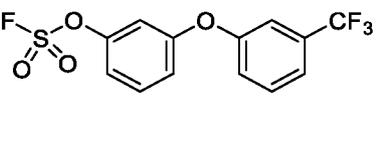
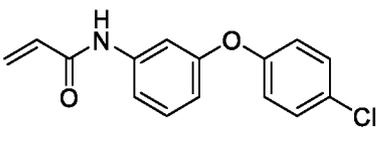
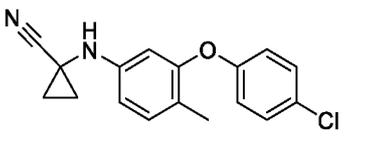
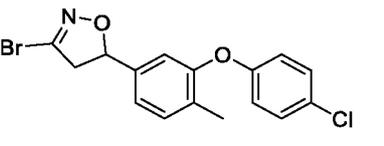
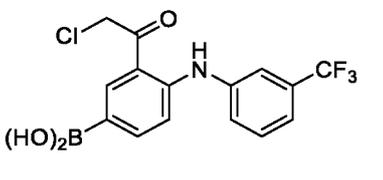
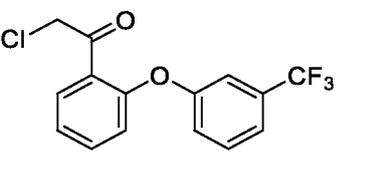
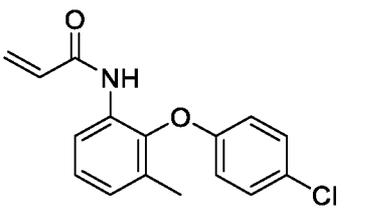
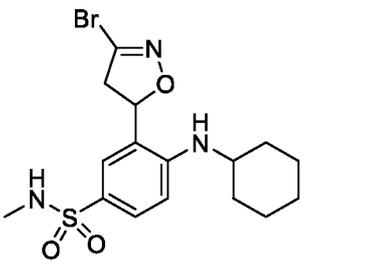
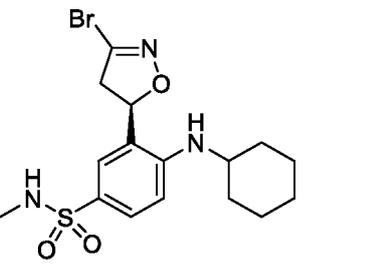


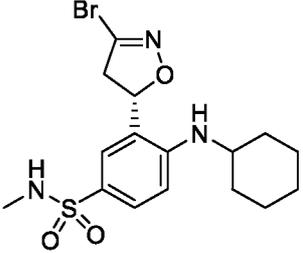
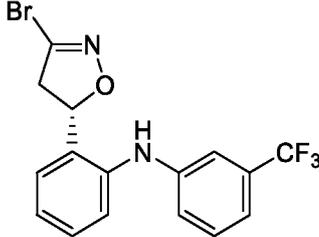
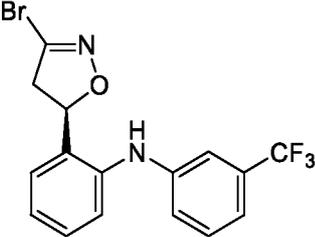
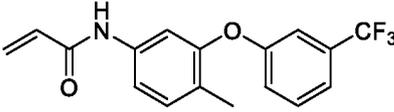
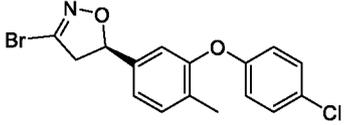
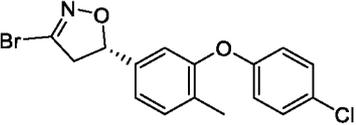
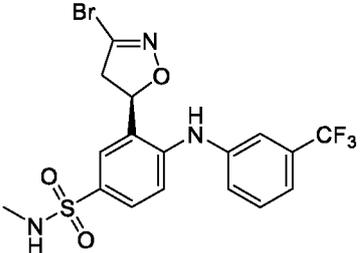
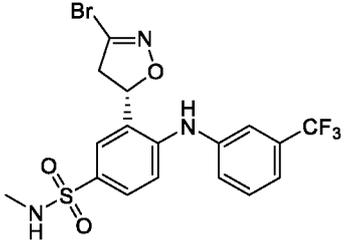
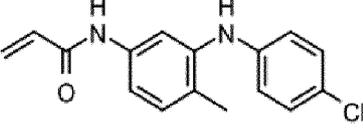
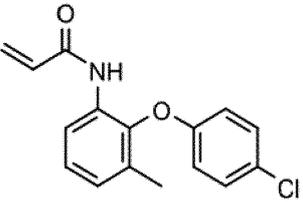
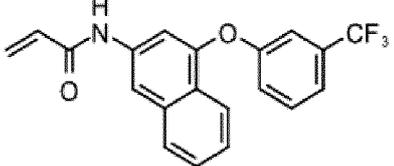
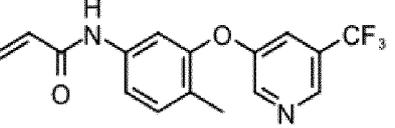
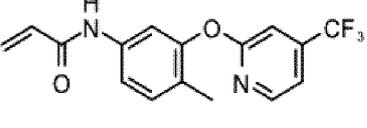
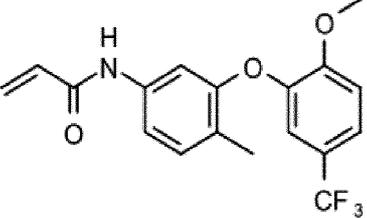
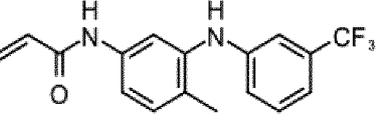
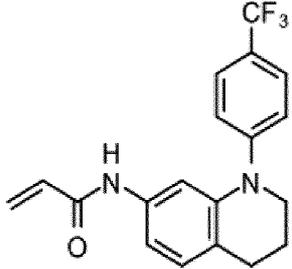
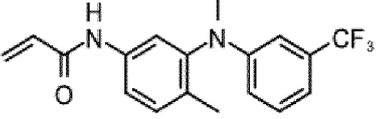
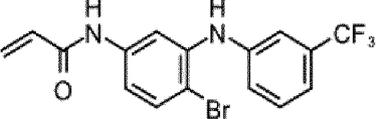
B-34

где L¹ определен и описан в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD
 Формул В и В-1 - В-34.

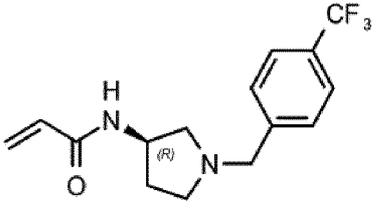
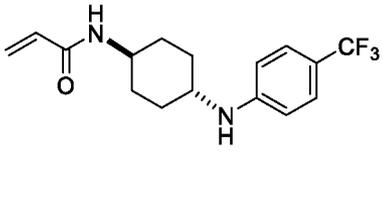
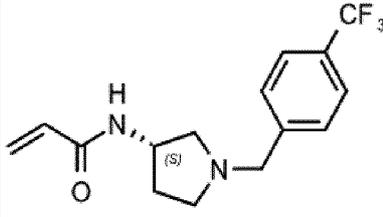
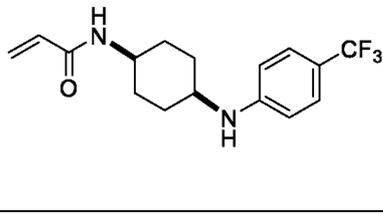
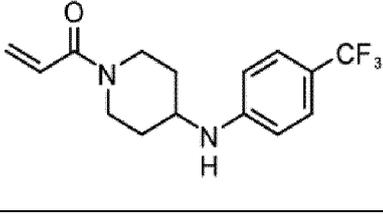
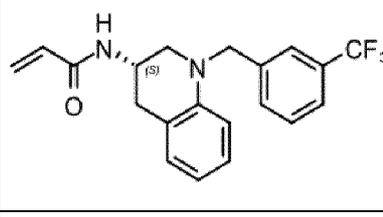
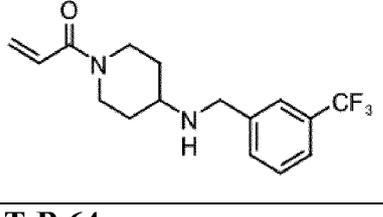
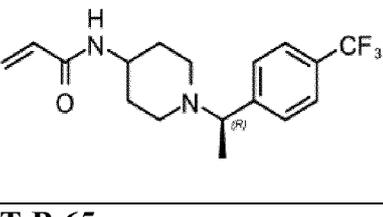
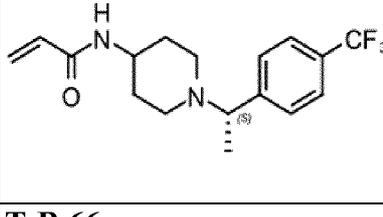
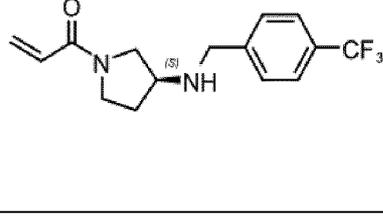
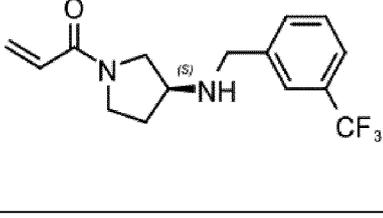
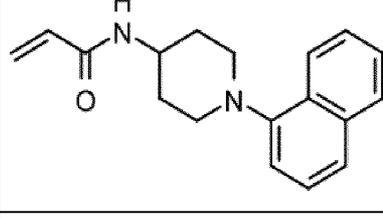
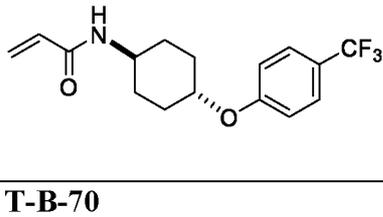
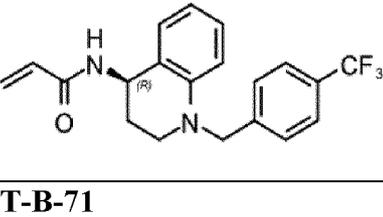
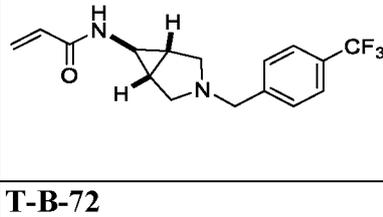
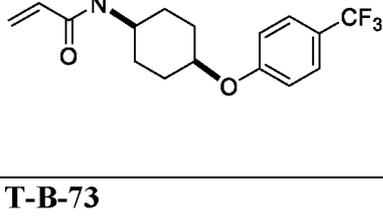
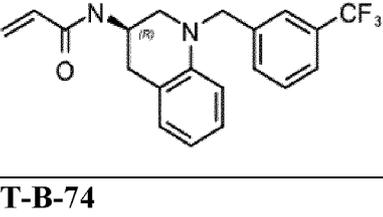
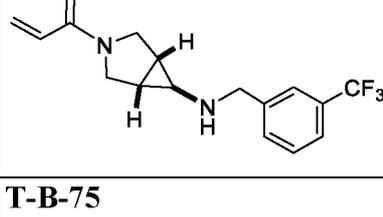
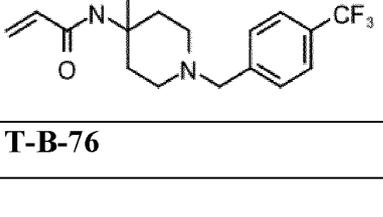
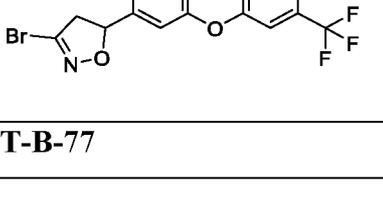
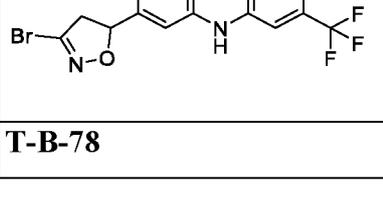
[00261] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из перечня, приведенного в **Таблице В** или его фармацевтически приемлемой соли.

Таблица В. Примеры ингибиторов TEAD

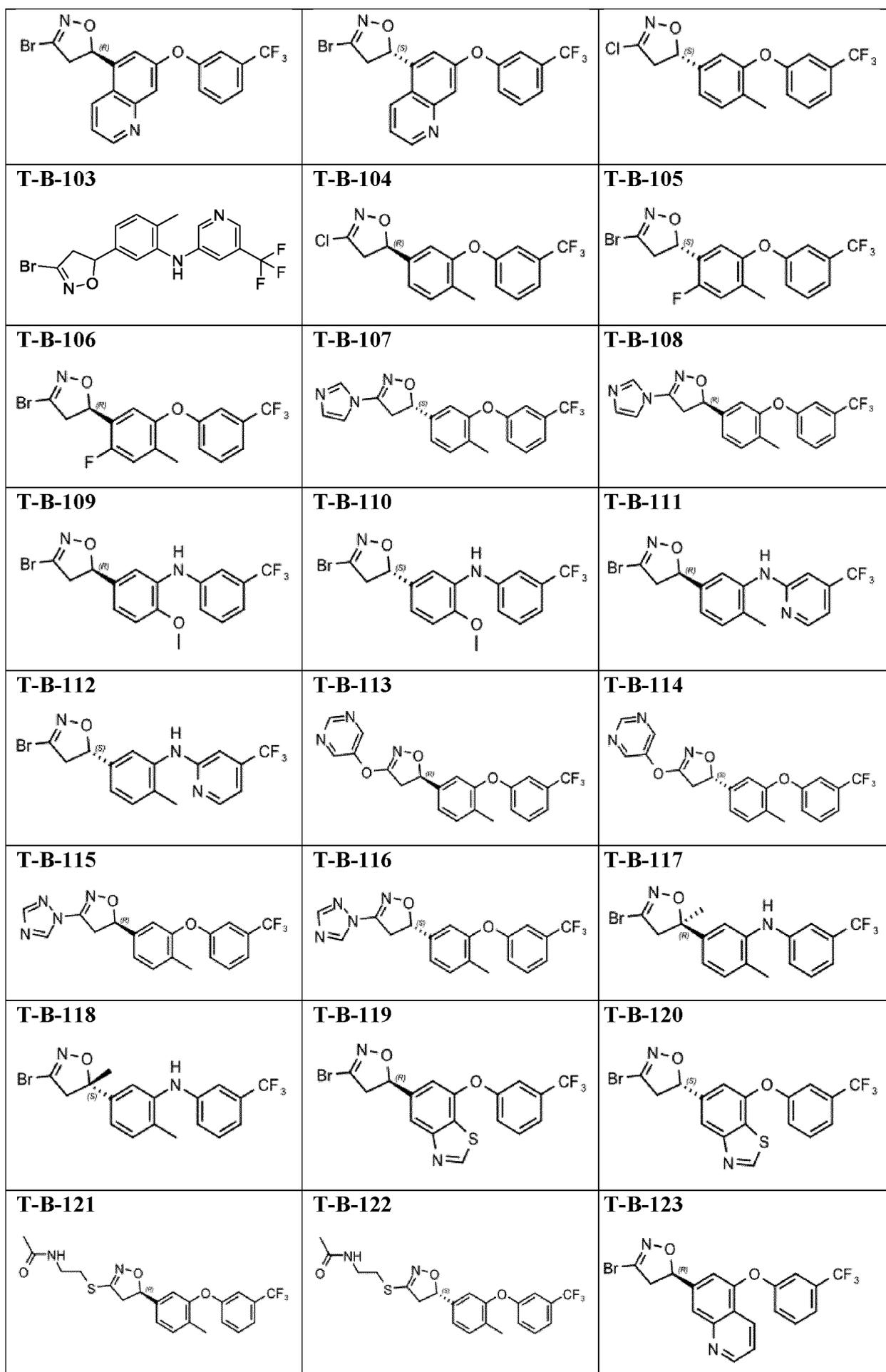
<p>T-B-1</p> 	<p>T-B-2</p> 	<p>T-B-3</p> 
<p>T-B-4</p> 	<p>T-B-5</p> 	<p>T-B-6</p> 
<p>T-B-7</p> 	<p>T-B-8</p> 	<p>T-B-9</p> 
<p>T-B-10</p> 	<p>T-B-11</p> 	<p>T-B-12</p> 
<p>T-B-13</p> 	<p>T-B-14</p> 	<p>T-B-15</p> 
<p>T-B-16</p> 	<p>T-B-17</p> 	<p>T-B-18</p> 

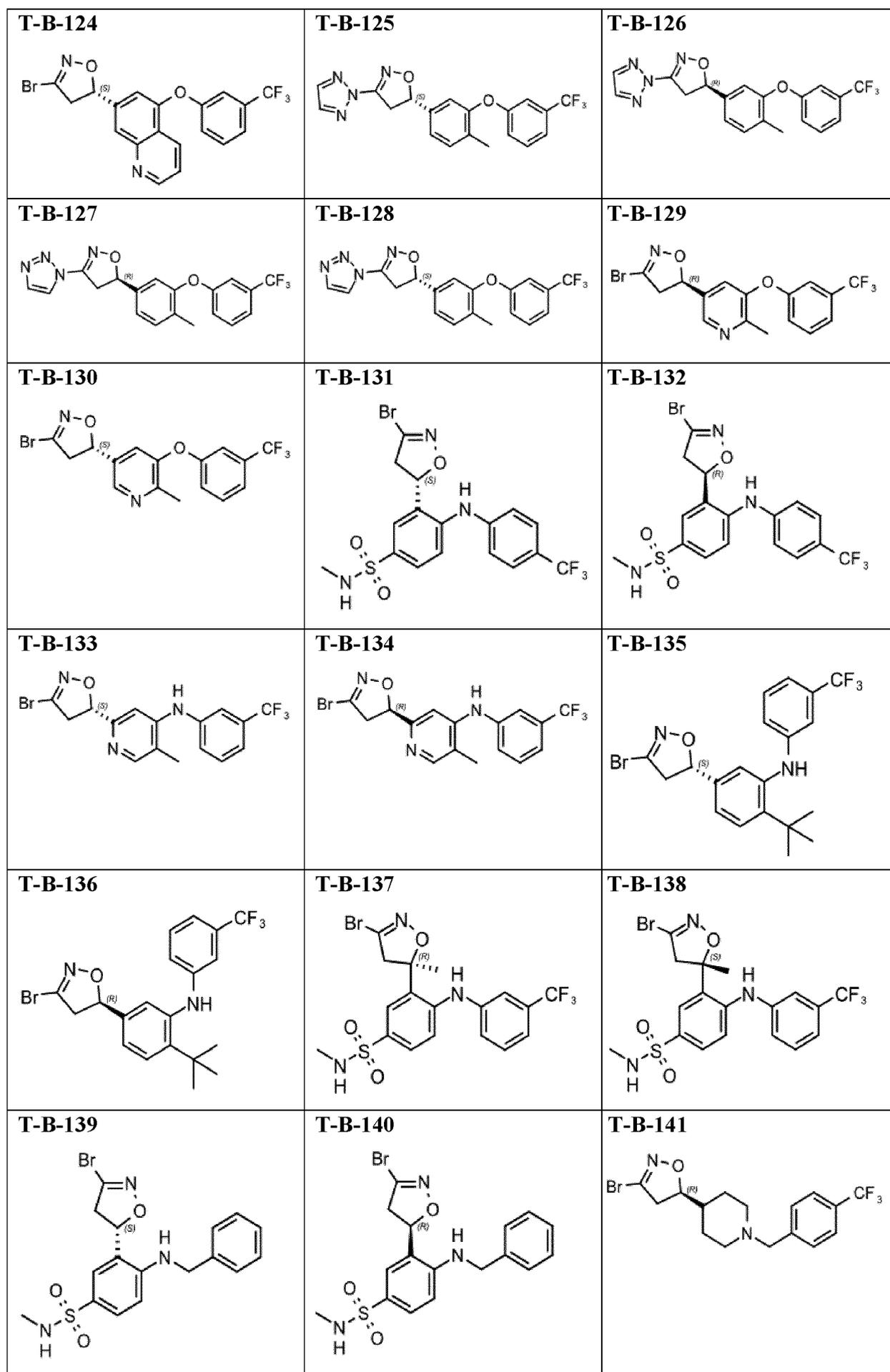
<p>T-B-19</p> 	<p>T-B-20</p> 	<p>T-B-21</p> 
<p>T-B-22</p> 	<p>T-B-23</p> 	<p>T-B-24</p> 
<p>T-B-25</p> 	<p>T-B-26</p> 	<p>T-B-27</p> 
<p>T-B-28</p> 	<p>T-B-29</p> 	<p>T-B-30</p> 
<p>T-B-31</p> 	<p>T-B-32</p> 	<p>T-B-33</p> 
<p>T-B-34</p> 	<p>T-B-35</p> 	<p>T-B-36</p> 
<p>T-B-37</p>	<p>T-B-38</p>	<p>T-B-39</p>

T-B-40	T-B-41	T-B-42
T-B-43	T-B-44	T-B-45
T-B-46	T-B-47	T-B-48
T-B-49	T-B-50	T-B-51
T-B-52	T-B-53	T-B-54
T-B-55	T-B-56	T-B-57

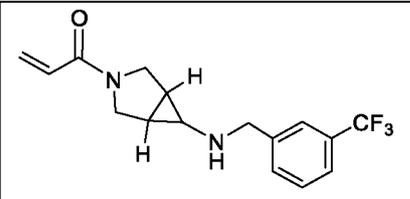
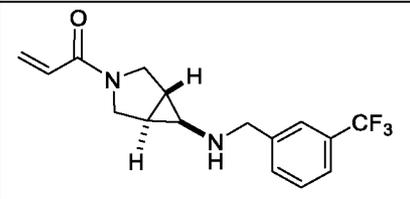
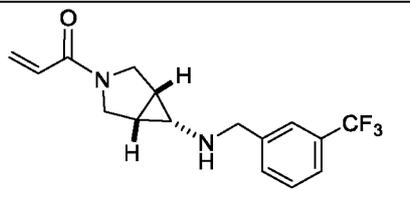
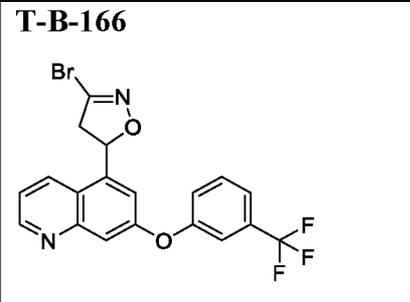
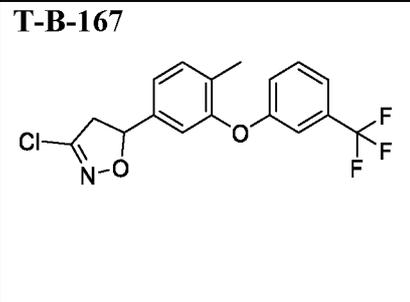
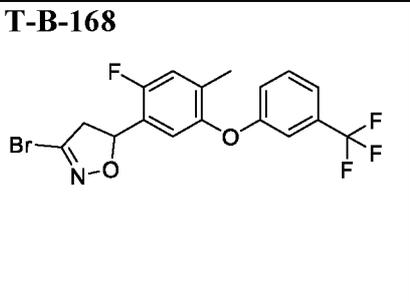
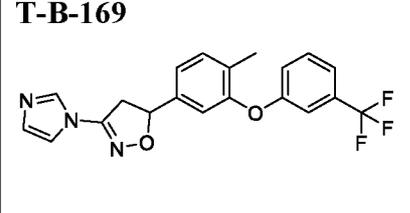
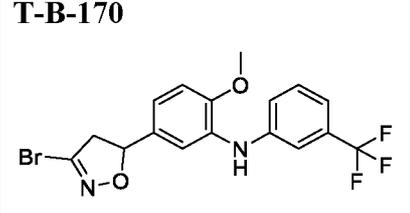
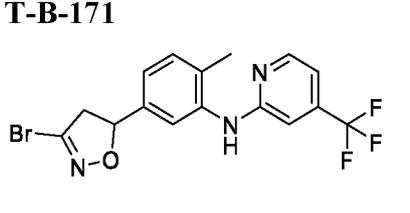
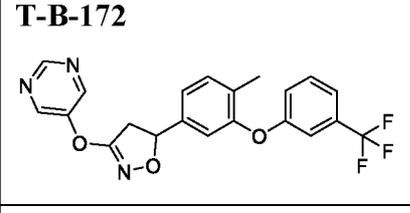
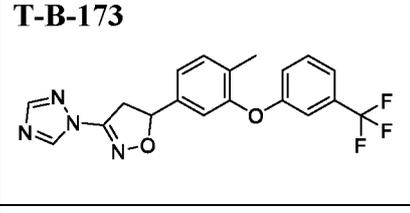
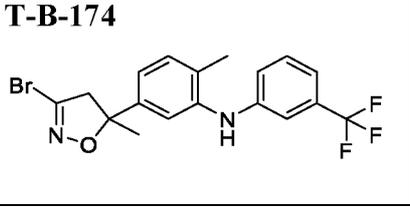
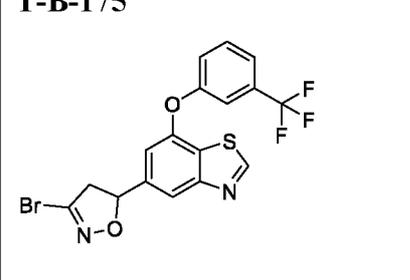
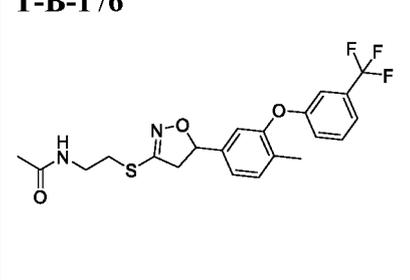
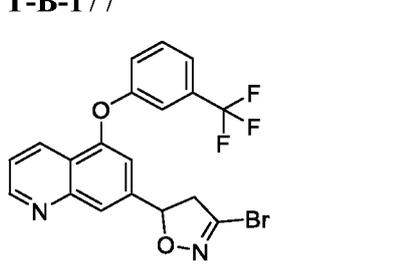
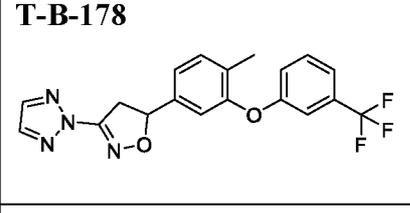
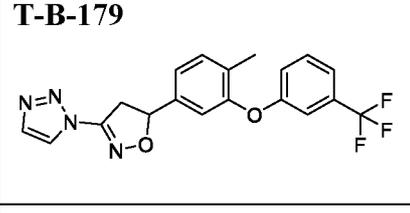
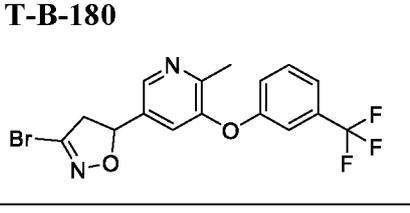
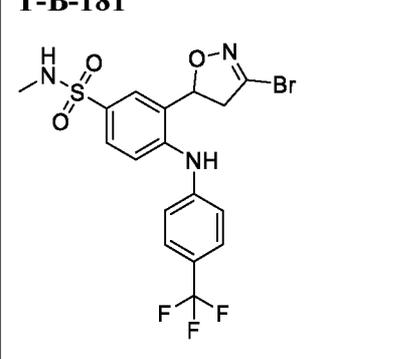
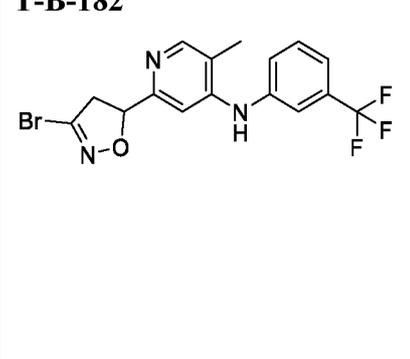
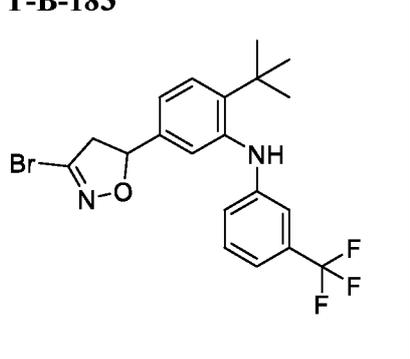
		
T-B-58	T-B-59	T-B-60
		
T-B-61	T-B-62	T-B-63
		
T-B-64	T-B-65	T-B-66
		
T-B-67	T-B-68	T-B-69
		
T-B-70	T-B-71	T-B-72
		
T-B-73	T-B-74	T-B-75
		
T-B-76	T-B-77	T-B-78

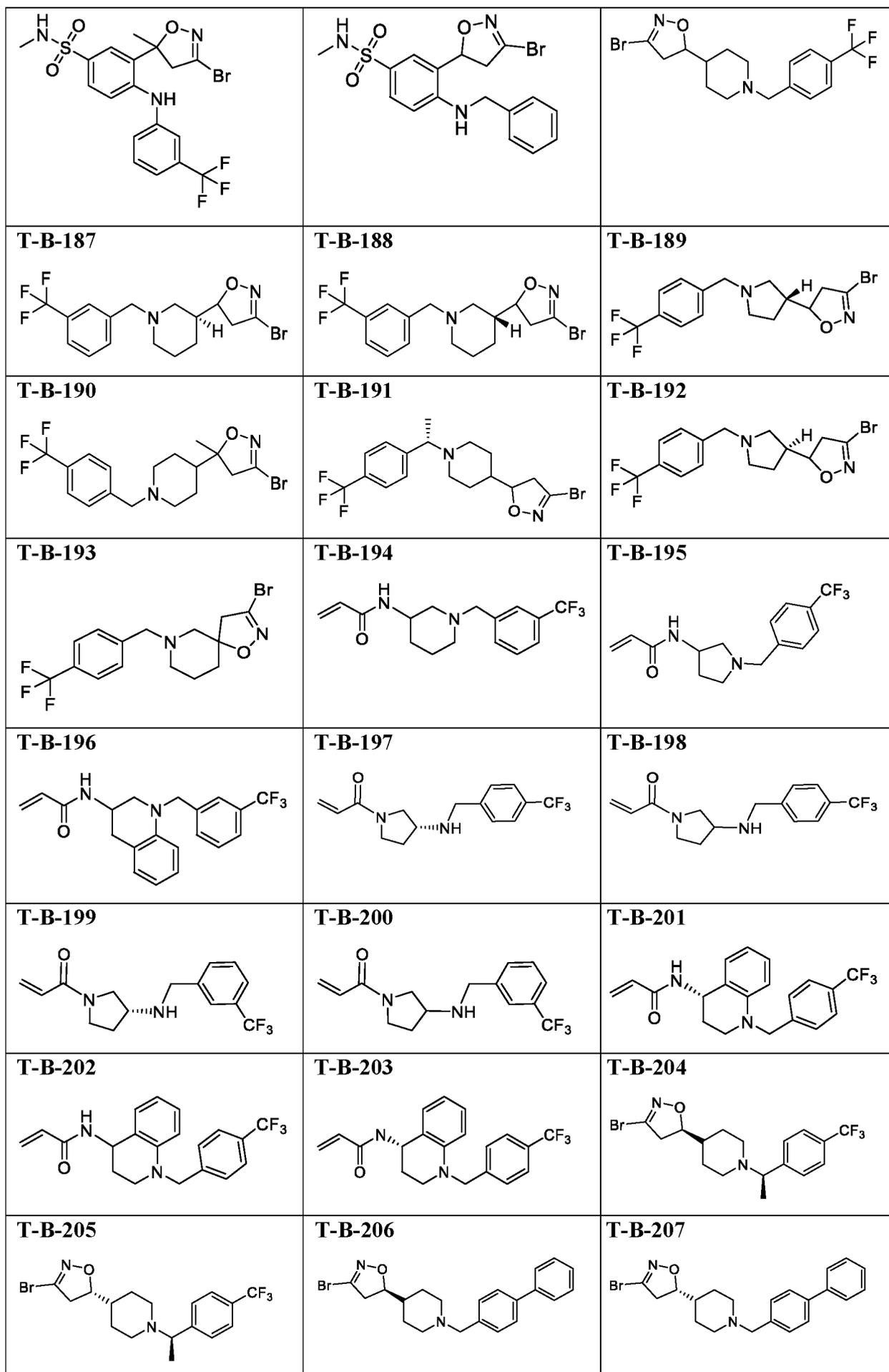
T-B-79	T-B-80	T-B-81
T-B-82	T-B-83	T-B-84
T-B-85	T-B-86	T-B-87
T-B-88	T-B-89	T-B-90
T-B-91	T-B-92	T-B-93
T-B-94	T-B-95	T-B-96
T-B-97	T-B-98	T-B-99
T-B-100	T-B-101	T-B-102

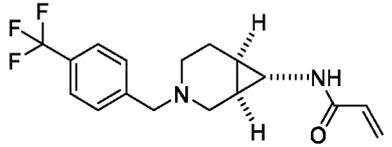
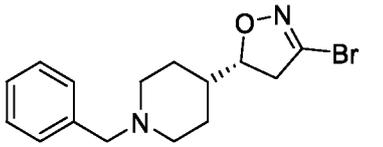
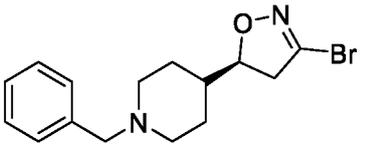
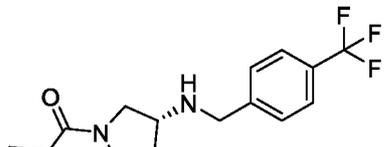
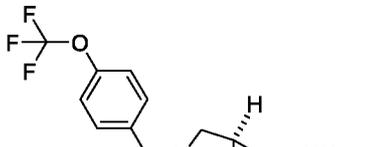
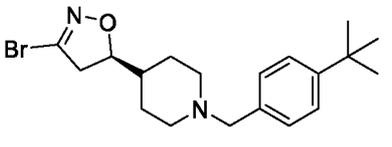
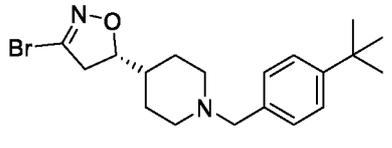
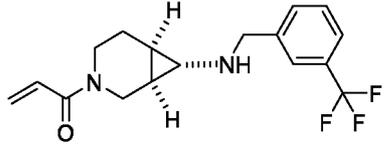
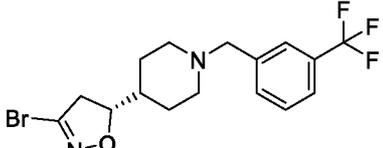
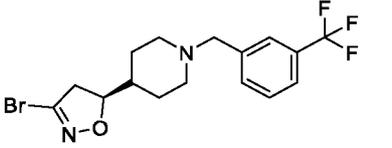
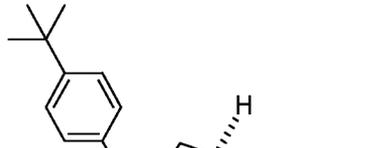
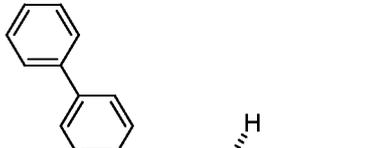
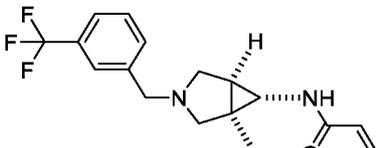
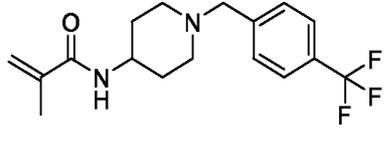
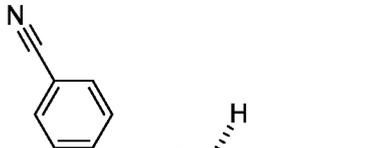
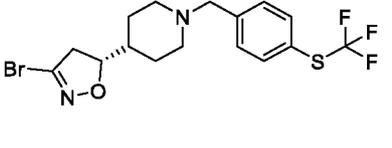
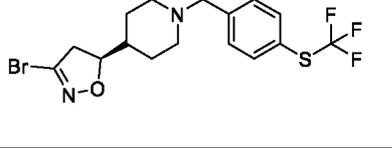
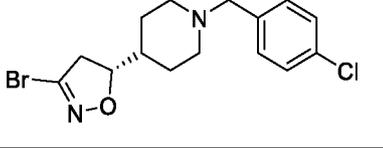
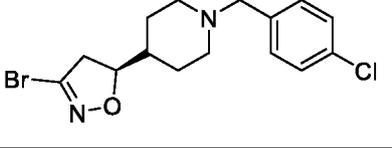


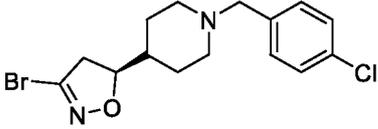
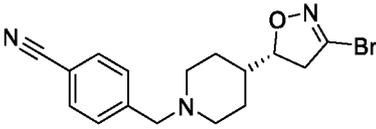
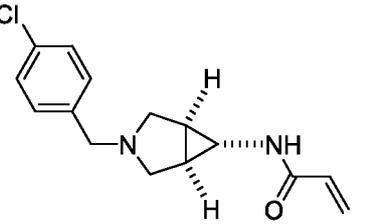
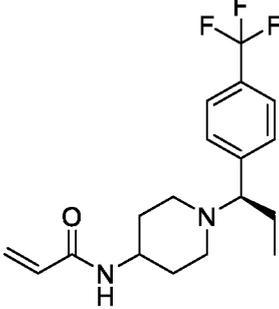
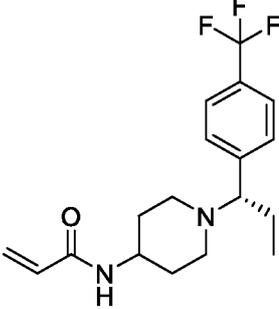
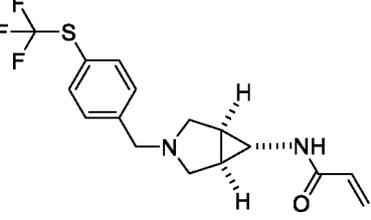
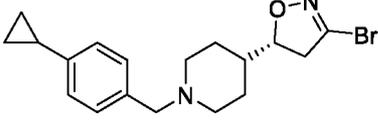
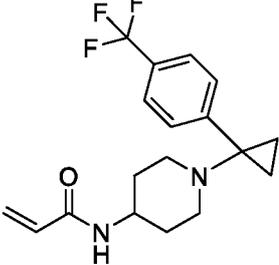
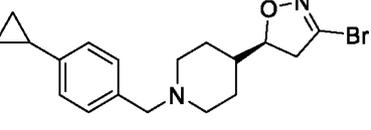
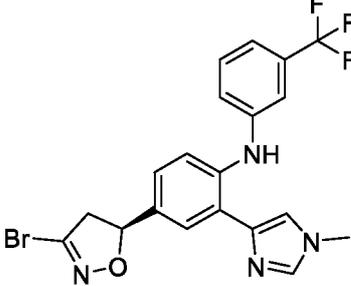
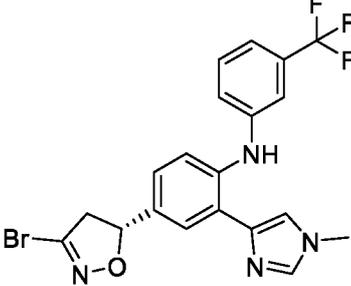
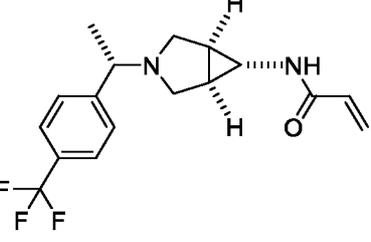
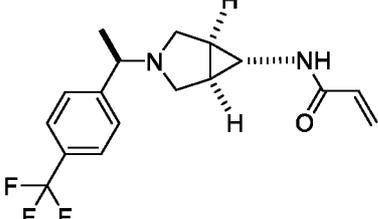
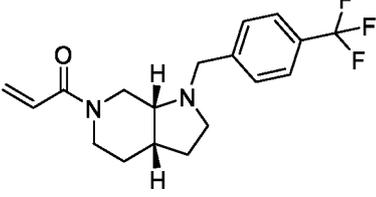
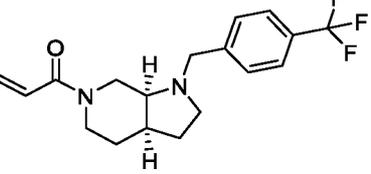


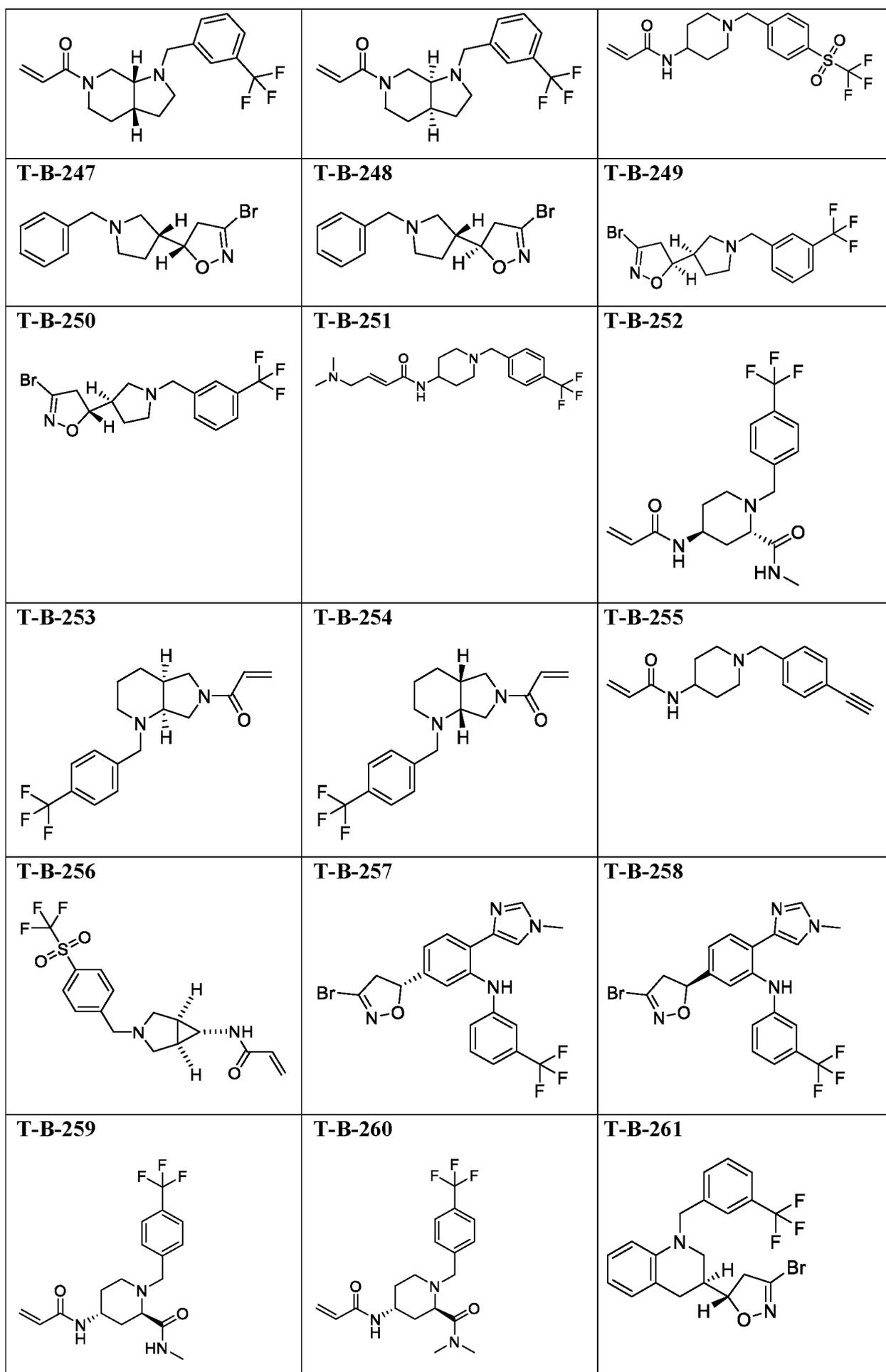
T-B-142 	T-B-143 	T-B-144
T-B-145 	T-B-146 	T-B-147
T-B-148 	T-B-149 	T-B-150
T-B-151 	T-B-152 	T-B-153
T-B-154 	T-B-155 	T-B-156
T-B-157 	T-B-158 	T-B-159
T-B-160 	T-B-161 	T-B-162
T-B-163	T-B-164	T-B-165

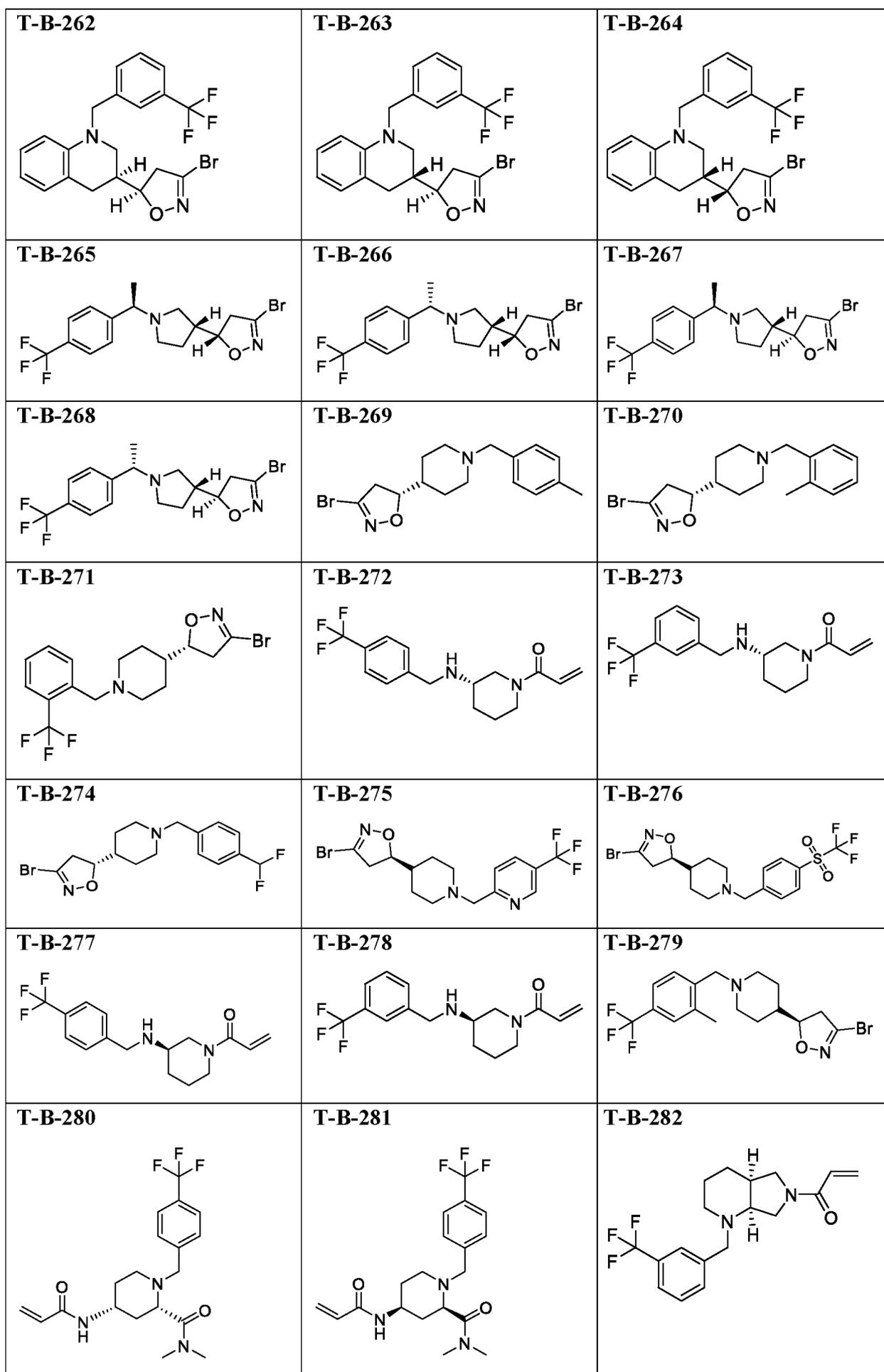
		
T-B-166 	T-B-167 	T-B-168 
T-B-169 	T-B-170 	T-B-171 
T-B-172 	T-B-173 	T-B-174 
T-B-175 	T-B-176 	T-B-177 
T-B-178 	T-B-179 	T-B-180 
T-B-181 	T-B-182 	T-B-183 
T-B-184	T-B-185	T-B-186

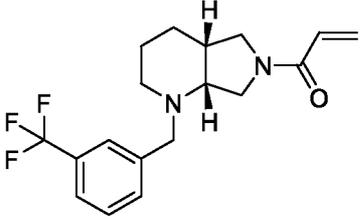
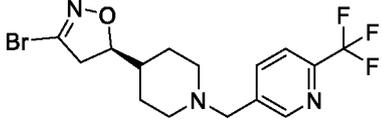
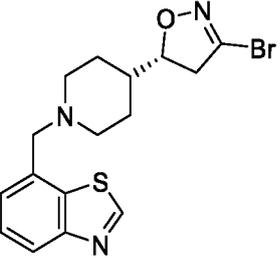
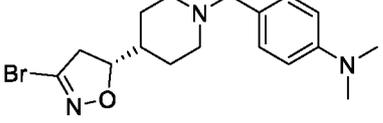
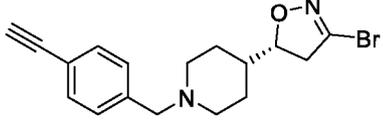
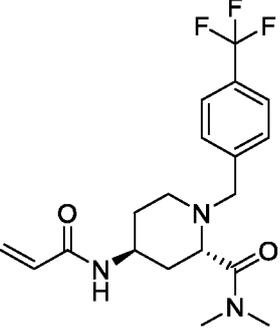
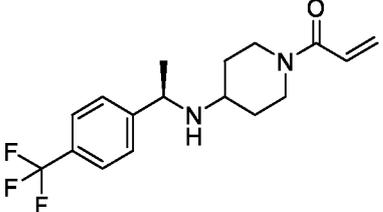
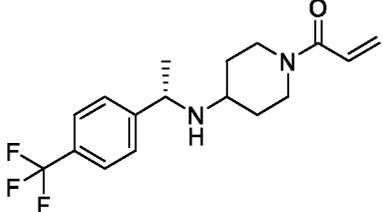
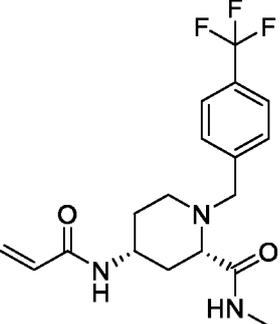
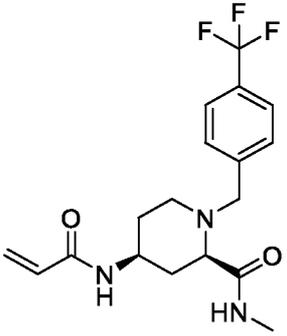
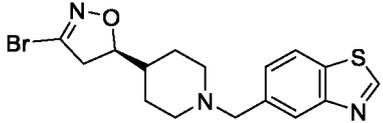
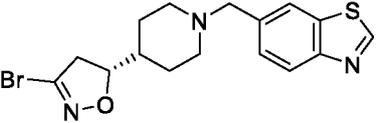
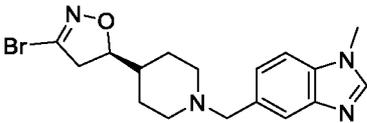
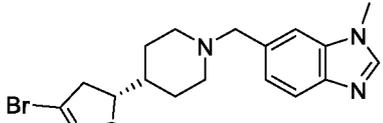
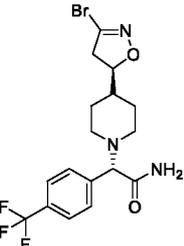


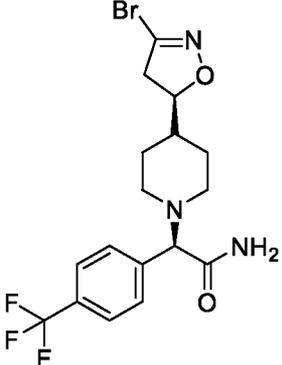
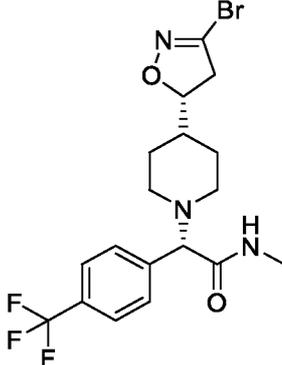
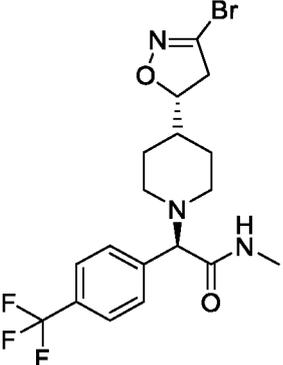
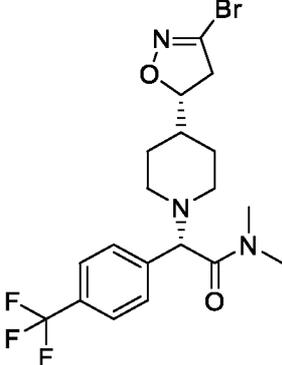
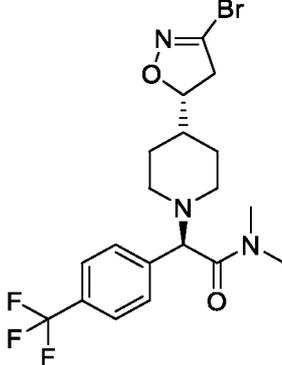
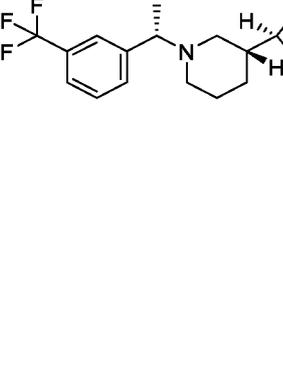
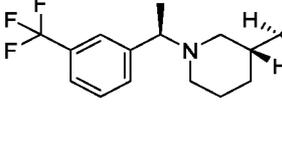
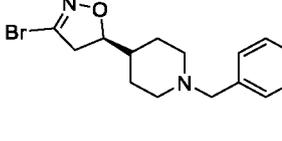
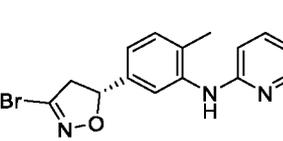
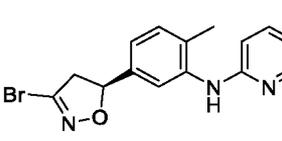
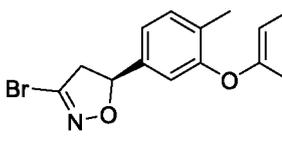
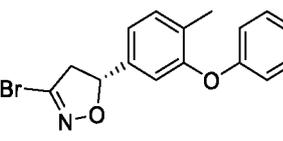
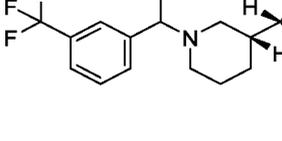
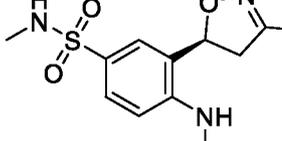
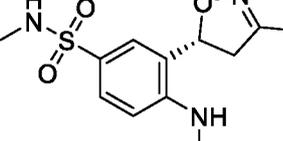
<p>T-B-208</p> 	<p>T-B-209</p> 	<p>T-B-210</p> 
<p>T-B-211</p> 	<p>T-B-212</p> 	<p>T-B-213</p> 
<p>T-B-214</p> 		
<p>T-B-217</p> 	<p>T-B-218</p> 	<p>T-B-219</p> 
<p>T-B-220</p> 	<p>T-B-221</p> 	<p>T-B-222</p> 
<p>T-B-223</p> 	<p>T-B-224</p> 	<p>T-B-225</p> 
<p>T-B-226</p> 	<p>T-B-227</p> 	<p>T-B-228</p> 

<p>T-B-229</p> 	<p>T-B-230</p> 	<p>T-B-231</p> 
<p>T-B-232</p> 	<p>T-B-233</p> 	<p>T-B-234</p> 
<p>T-B-235</p> 	<p>T-B-236</p> 	<p>T-B-237</p> 
<p>T-B-238</p> 	<p>T-B-239</p> 	<p>T-B-240</p> 
<p>T-B-241</p> 	<p>T-B-242</p> 	<p>T-B-243</p> 
<p>T-B-244</p>	<p>T-B-245</p>	<p>T-B-246</p>

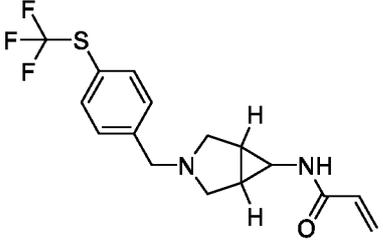
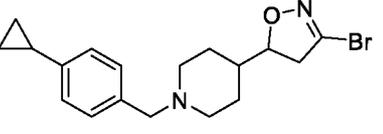
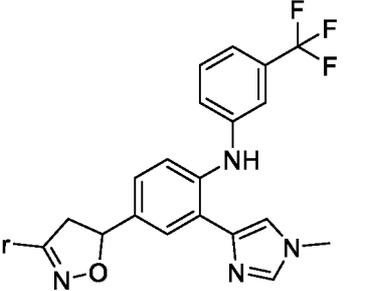
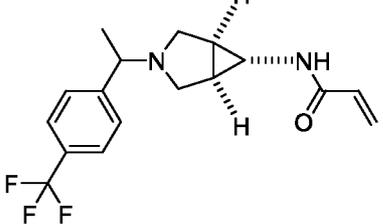
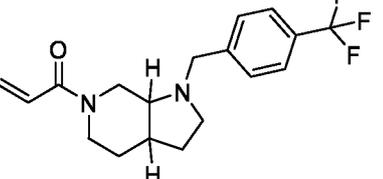
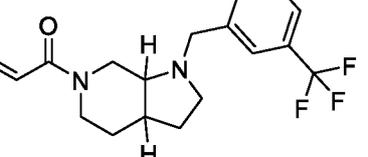
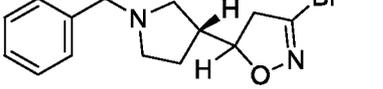
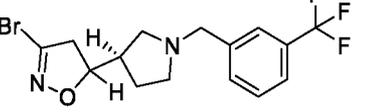
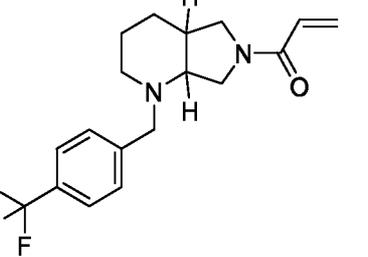
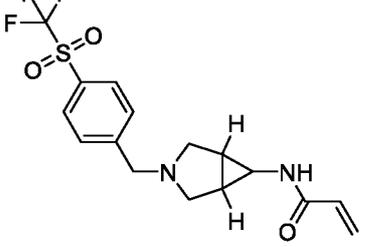
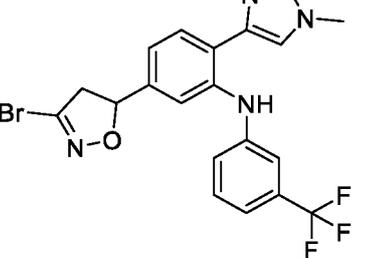
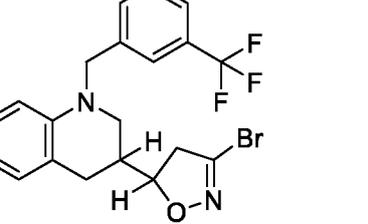
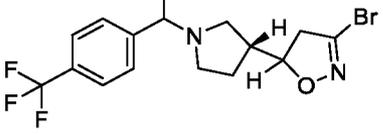
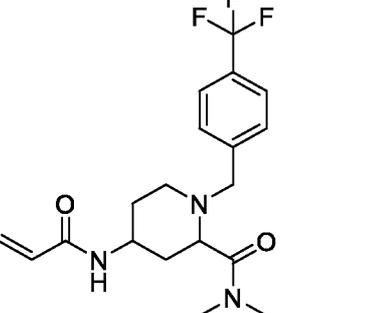
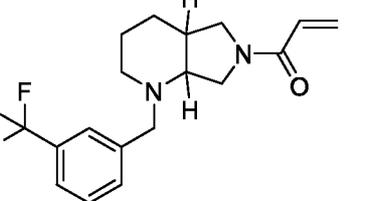


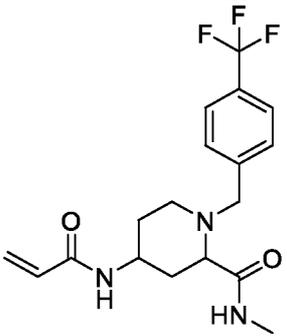
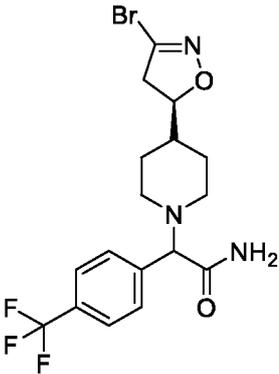
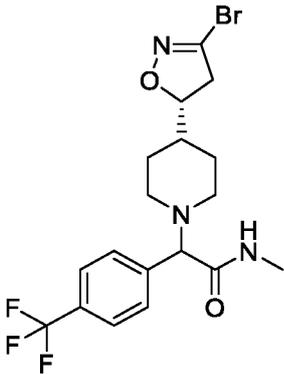
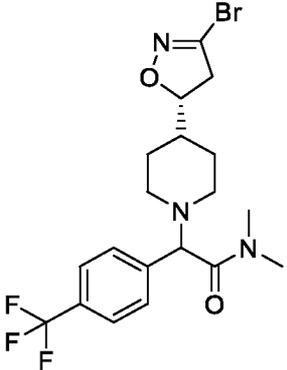
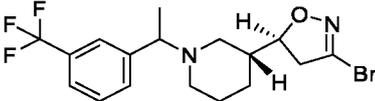
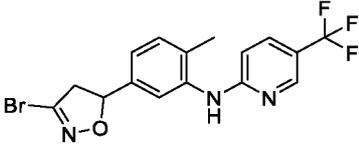
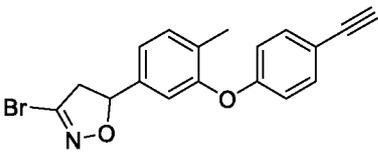
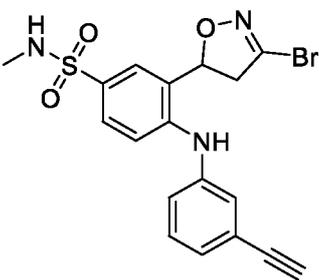
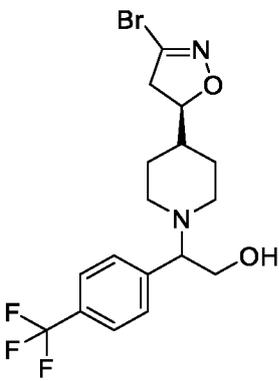
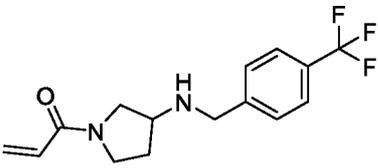
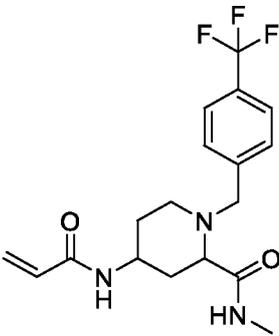
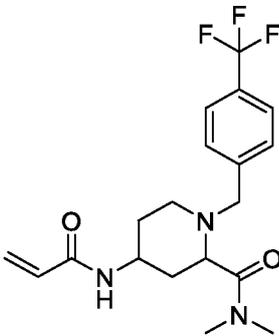


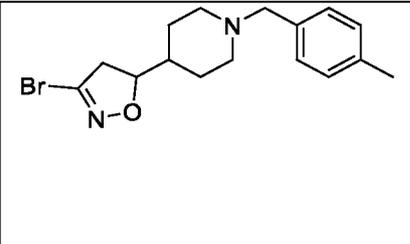
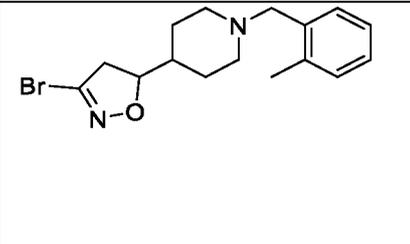
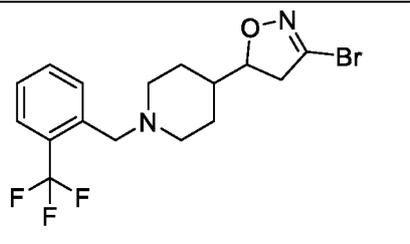
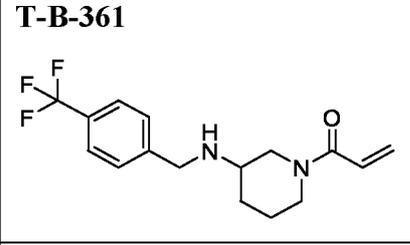
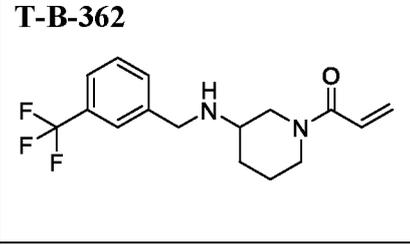
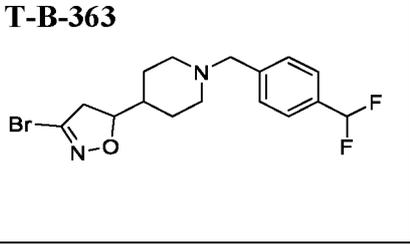
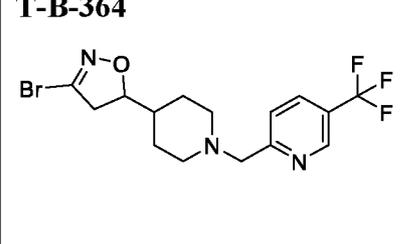
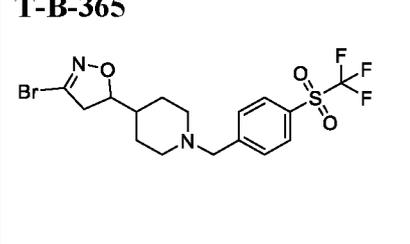
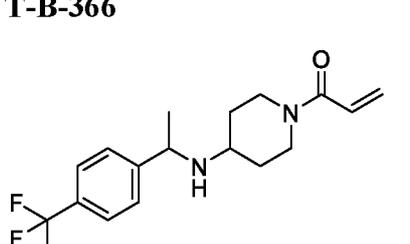
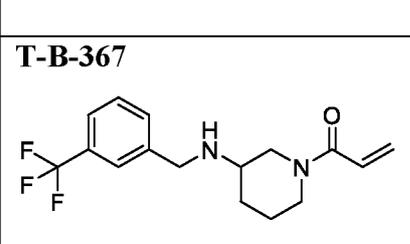
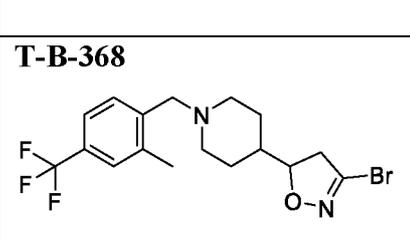
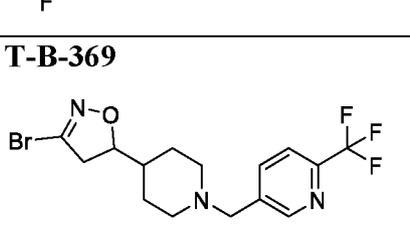
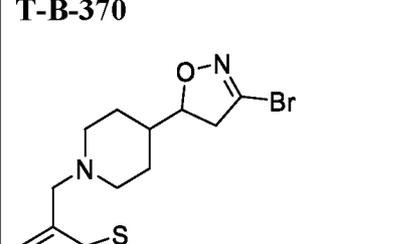
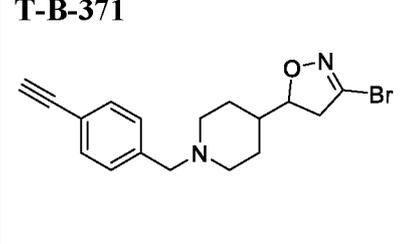
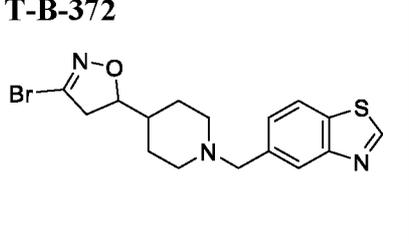
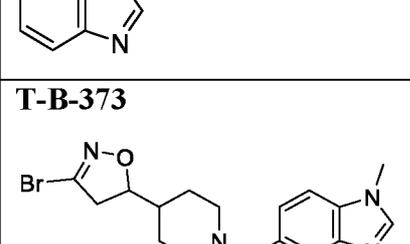
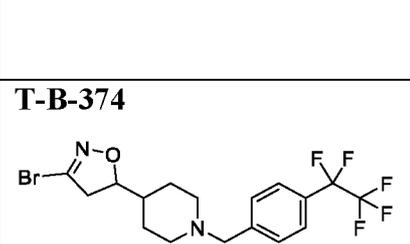
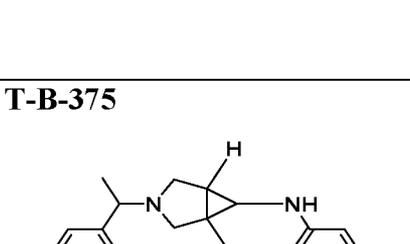
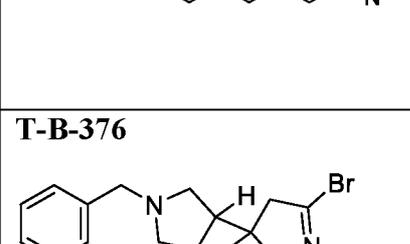
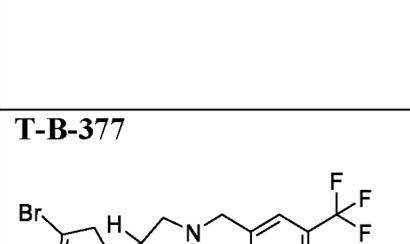
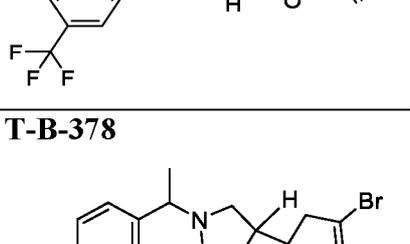
<p>T-B-283</p> 	<p>T-B-284</p> 	<p>T-B-285</p> 
<p>T-B-286</p> 	<p>T-B-287</p> 	<p>T-B-288</p> 
<p>T-B-289</p> 	<p>T-B-290</p> 	<p>T-B-291</p> 
<p>T-B-292</p> 	<p>T-B-293</p> 	<p>T-B-294</p> 
<p>T-B-295</p> 	<p>T-B-296</p> 	<p>T-B-297</p> 

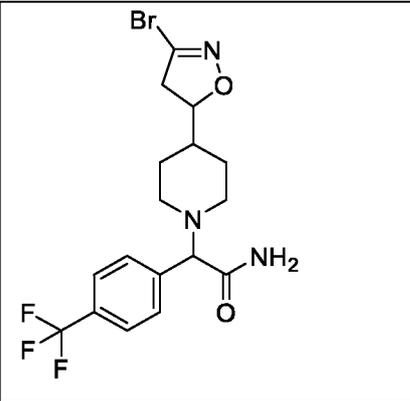
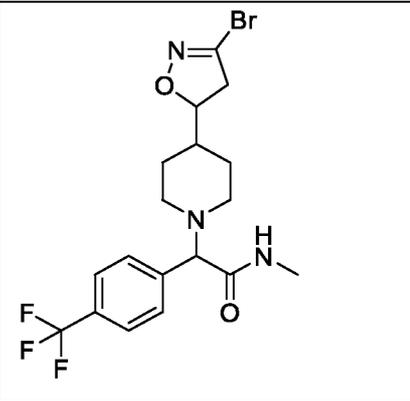
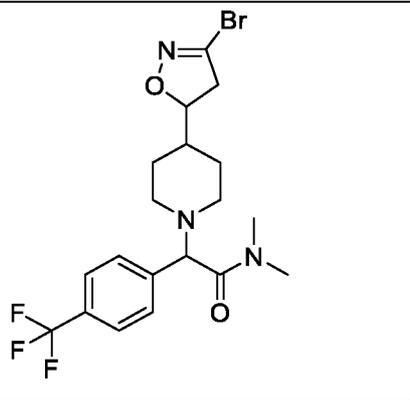
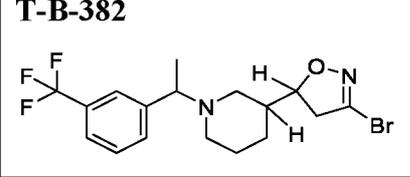
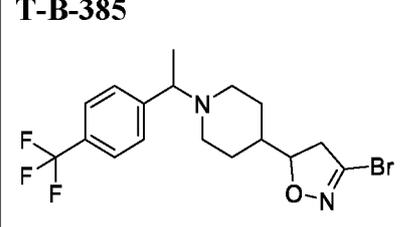
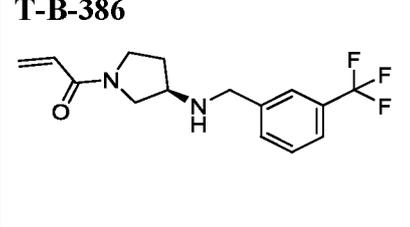
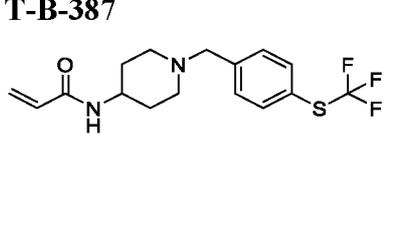
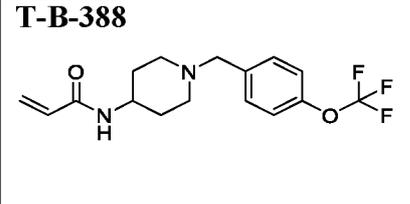
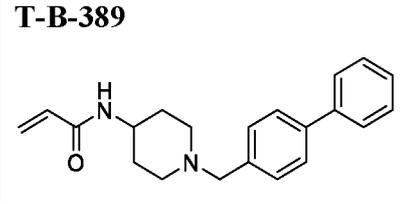
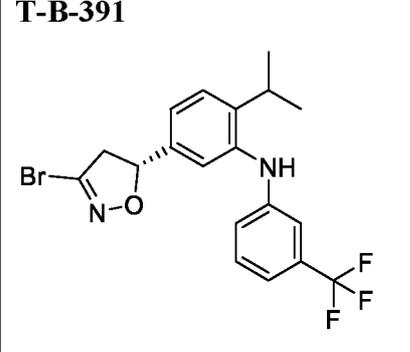
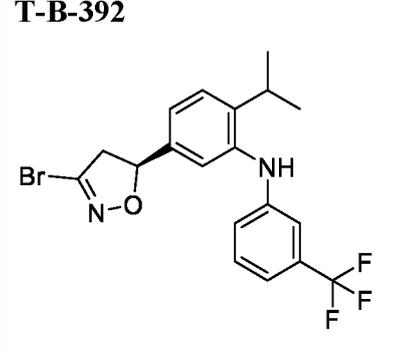
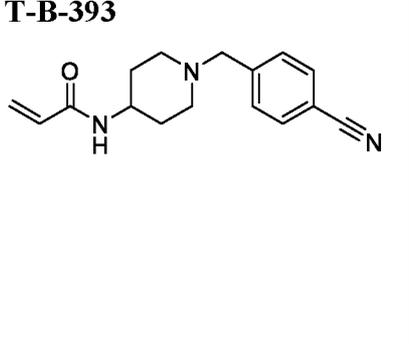
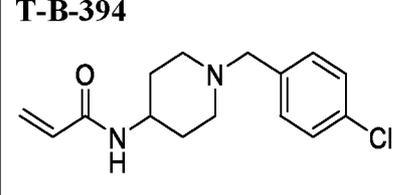
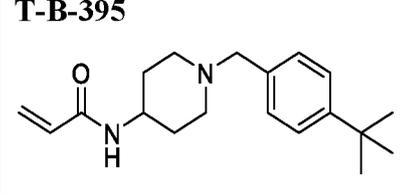
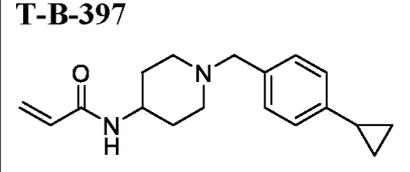
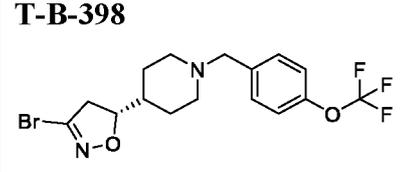
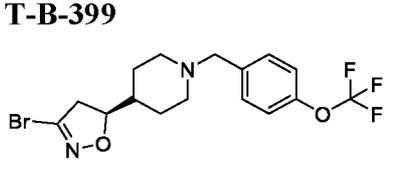
<p>T-B-298</p> 	<p>T-B-299</p> 	<p>T-B-300</p> 
<p>T-B-301</p> 	<p>T-B-302</p> 	<p>T-B-303</p> 
<p>T-B-304</p> 	<p>T-B-305</p> 	<p>T-B-306</p> 
<p>T-B-307</p> 	<p>T-B-308</p> 	<p>T-B-309</p> 
<p>T-B-310</p> 	<p>T-B-311</p> 	<p>T-B-312</p> 
<p>T-B-313</p>	<p>T-B-314</p>	<p>T-B-315</p>

T-B-316	T-B-317	T-B-318
	T-B-320	T-B-321
T-B-322	T-B-323	T-B-324
T-B-325	T-B-326	T-B-327
T-B-328	T-B-329	T-B-330

<p>T-B-331</p> 	<p>T-B-332</p> 	<p>T-B-333</p> 
<p>T-B-334</p> 	<p>T-B-335</p> 	<p>T-B-336</p> 
<p>T-B-337</p> 	<p>T-B-338</p> 	<p>T-B-339</p> 
<p>T-B-340</p> 	<p>T-B-341</p> 	<p>T-B-342</p> 
<p>T-B-343</p> 	<p>T-B-344</p> 	<p>T-B-345</p> 
<p>T-B-346</p>	<p>T-B-347</p>	<p>T-B-348</p>

		
T-B-349	T-B-350	T-B-351
		
T-B-352	T-B-353	T-B-354
		
T-B-355	T-B-356	T-B-357
		
T-B-358	T-B-359	T-B-360

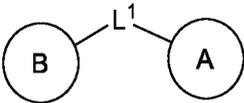
		
T-B-361	T-B-362	T-B-363
		
T-B-364	T-B-365	T-B-366
		
T-B-367	T-B-368	T-B-369
		
T-B-370	T-B-371	T-B-372
		
T-B-373	T-B-374	T-B-375
		
T-B-376	T-B-377	T-B-378
		
T-B-379	T-B-380	T-B-381

		
T-B-382		
		
T-B-385	T-B-386	T-B-387
		
T-B-388	T-B-389	
		
T-B-391	T-B-392	T-B-393
		
T-B-394	T-B-395	
		
T-B-397	T-B-398	T-B-399
		
T-B-400		T-B-402

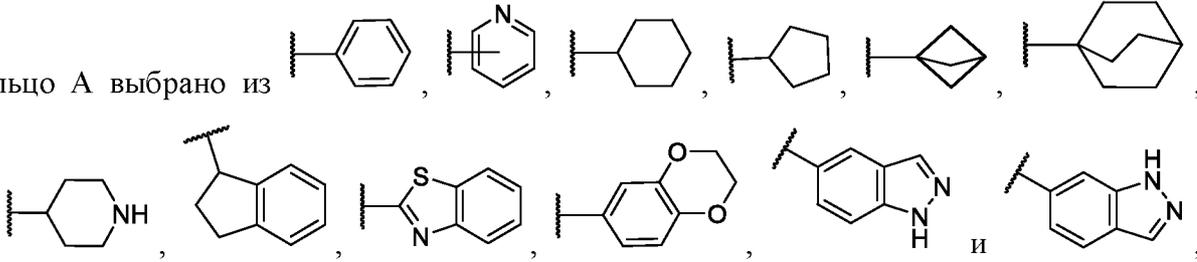
T-B-403	T-B-404	

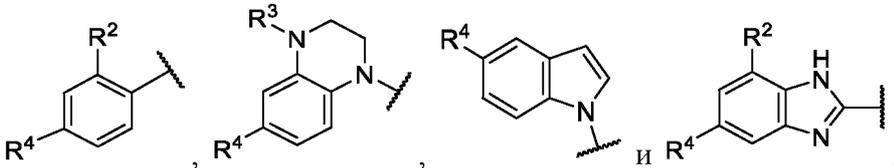
3. Ингибиторы TEAD формул С и С-1 - С-85

[00262] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

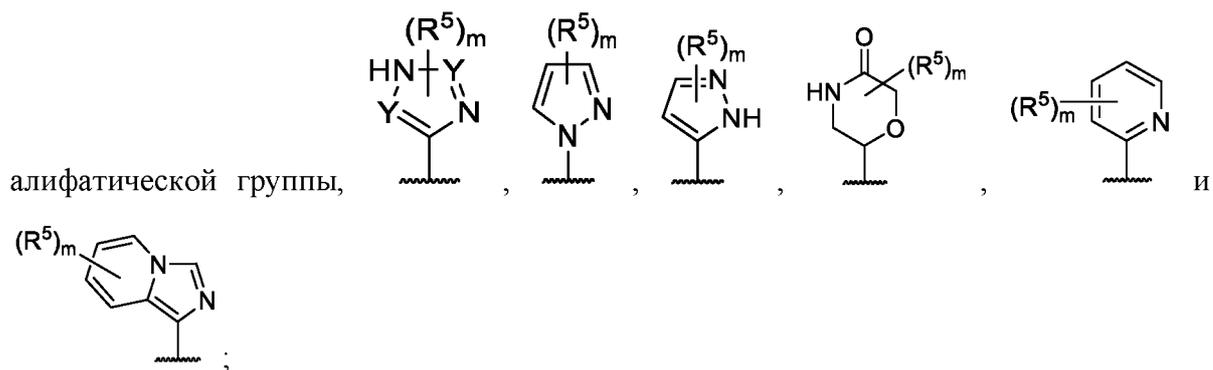
соединение **Формулы С**: , или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;

Кольцо А выбрано из ,
каждое из которых необязательно замещено;

Кольцо В выбрано из ;

каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$



каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;

R^3 представляет собой H , $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^5 независимо представляет собой R , $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H , необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00263] Как определено в общих чертах выше, L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$.

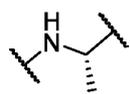
[00264] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой ковалентную связь.

[00265] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$.

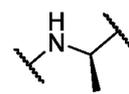
[00266] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$.

[00267] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)-$.

[00268] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой

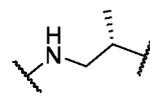


. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



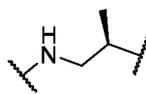
В

некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых

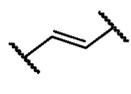
вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых вариантах

реализации, L^1 представляет собой $-CH=CH-$. В некоторых вариантах реализации, L^1

представляет собой

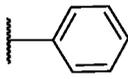
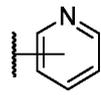


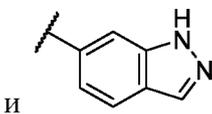
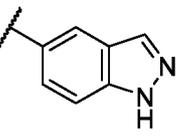
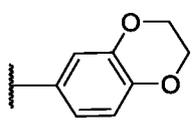
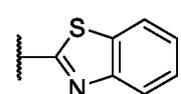
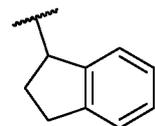
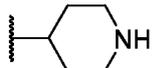
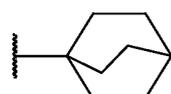
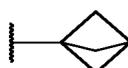
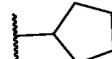
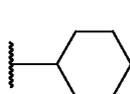
. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-C(O)-$.

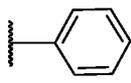
[00269] В некоторых вариантах реализации, L^1 выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00270] Как определено в целом выше, Кольцо А выбрано из  ,  ,



, каждое из которых необязательно замещено.

[00271] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно

замещенный .

[00272] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно

замещенный .

[00273] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00274] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00275] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00276] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00277] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



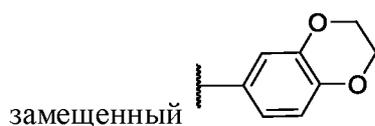
[00278] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



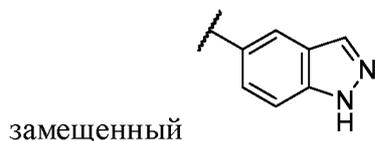
[00279] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



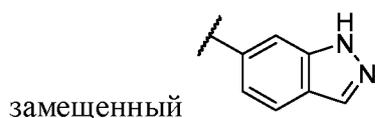
[00280] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



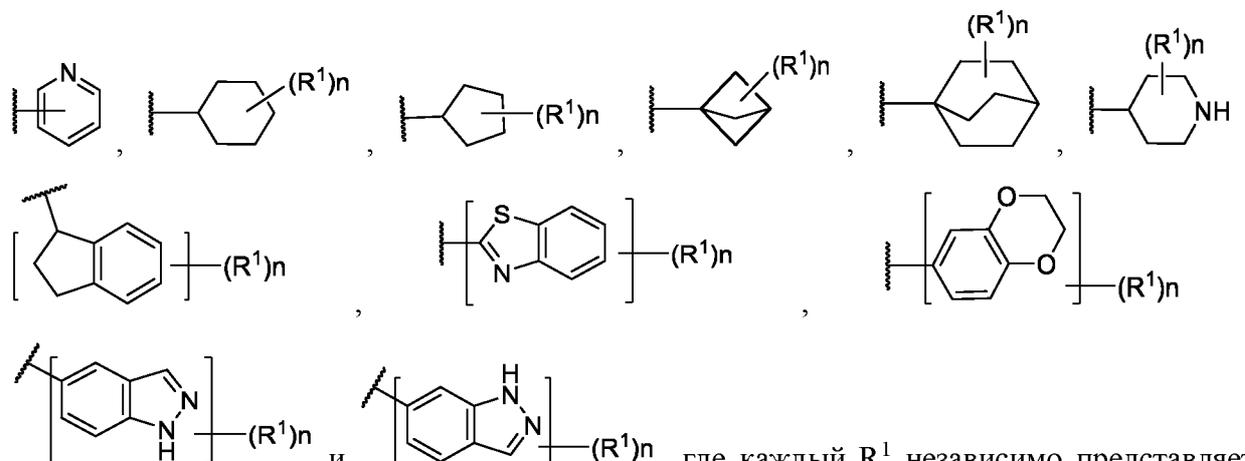
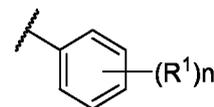
[00281] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00282] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00283] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из

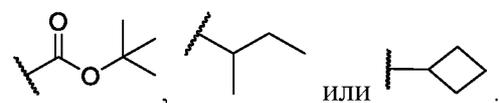


где каждый R^1 независимо представляет собой R, галоген, $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)_2NR_2$ или $-S(O)_2R$, и каждый n независимо равно 0, 1, 2 или 3, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

[00284] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-SR$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-S(O)_2R$.

[00285] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу необязательно замещенную 1-6 галогенами, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, необязательно замещенный 1-6 атомами галогена, или 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный 1-6 галогенами.

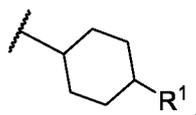
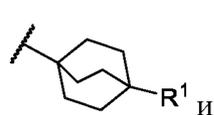
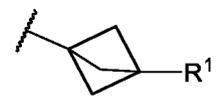
[00286] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо представляет собой H, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-Cl$, $-S(O)_2-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-F$, $-C(O)NHCH_3$, $-CN$, $-S(O)_2-CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$,



[00287] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо выбран из тех, что изображены в Таблице С, ниже.

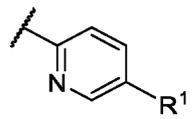
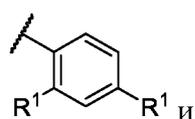
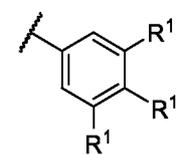
[00288] В некоторых вариантах реализации, n равно 0. В некоторых вариантах реализации, n равно 1. В некоторых вариантах реализации, n равно 2. В некоторых вариантах реализации, n равно 3.

[00289] В некоторых вариантах реализации, кольцо А выбрано из



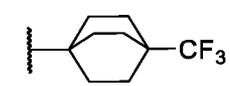
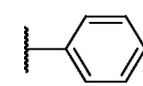
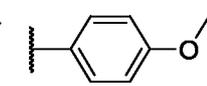
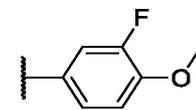
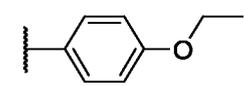
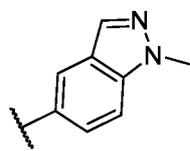
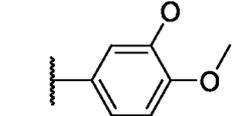
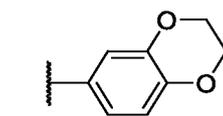
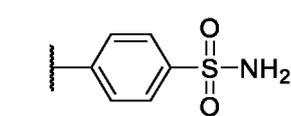
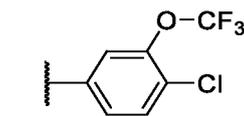
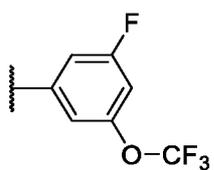
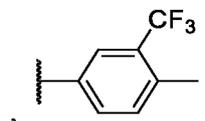
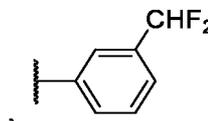
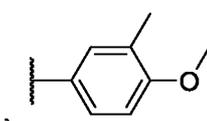
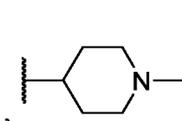
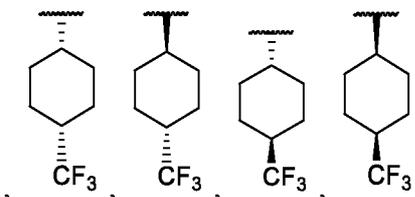
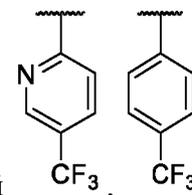
и R^1 , где каждый из R^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

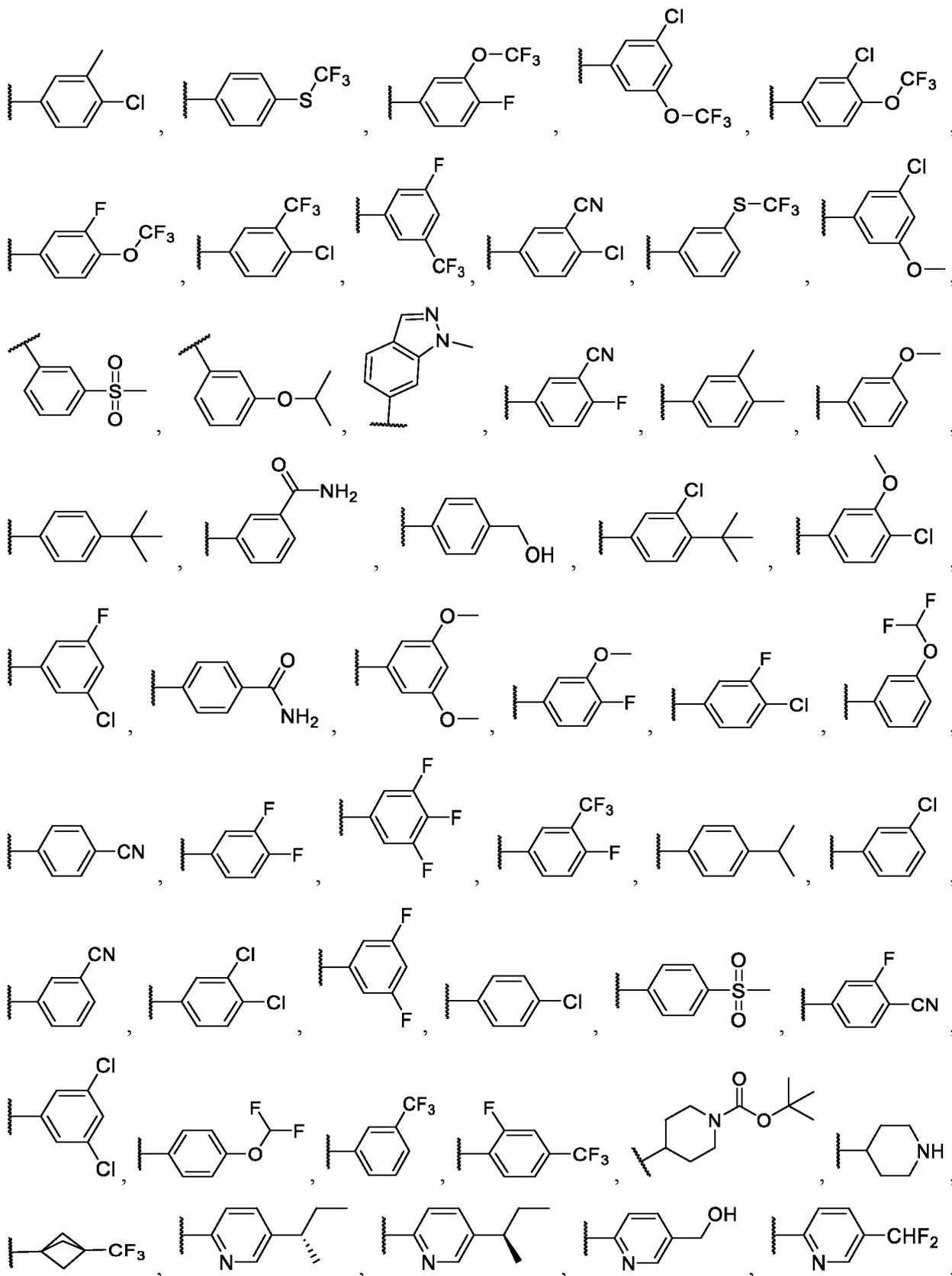
[00290] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из

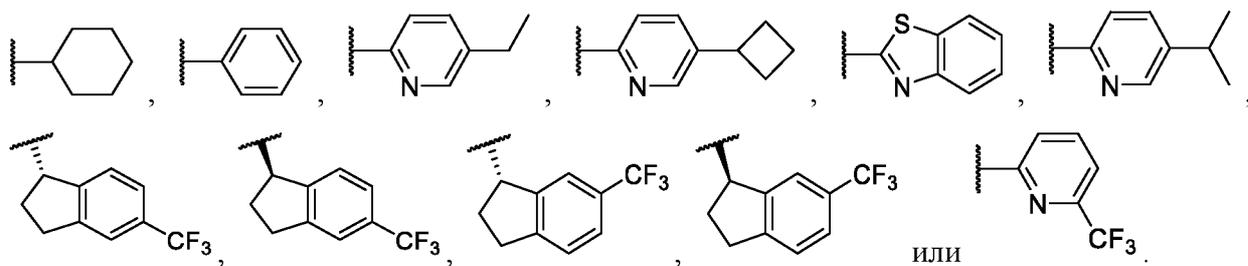


и R^1 , где каждый из R^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

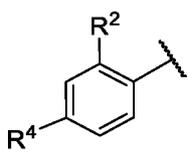
[00291] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой

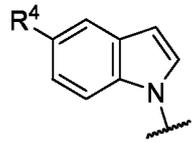
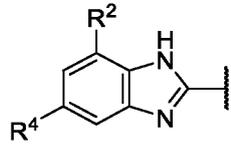


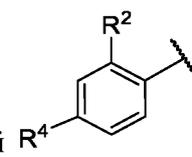


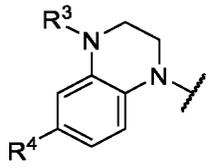


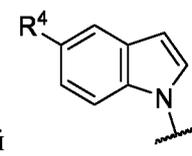
[00292] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из представленных в Таблице С, ниже.

[00293] Как определено в общих чертах выше, кольцо В выбрано из ,

,  и , где каждый из R^2 , R^3 и R^4 имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00294] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^4 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00295] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^3 и R^4 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

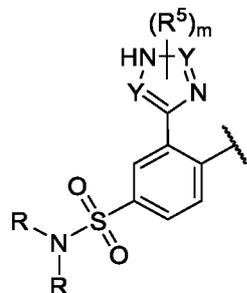
[00296] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где R^4 является таким как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00297] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

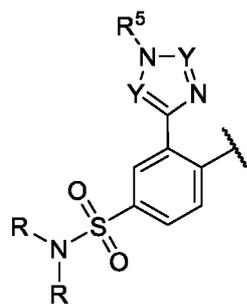


, где каждый из R^2 и R^4 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

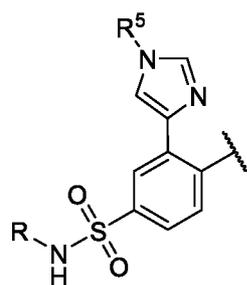
[00298] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



, где каждый из R , Y , m , и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

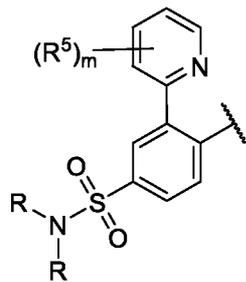


, где каждый из R , Y , m , и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

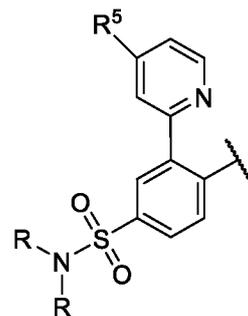


, где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

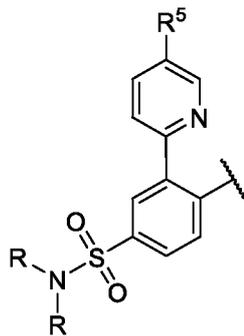
[00299] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



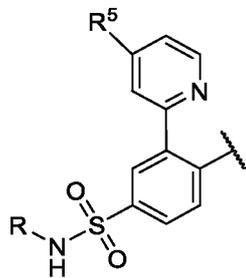
, где каждый из m , R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В



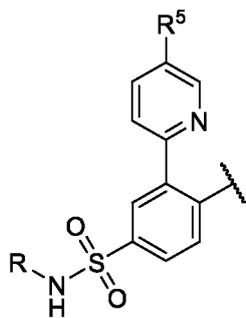
некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах

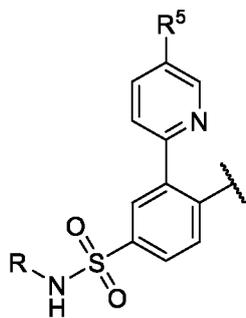


реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации,

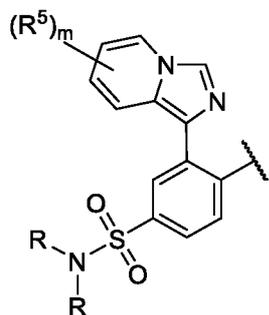


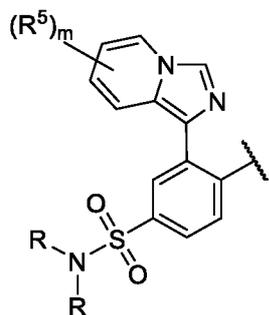
Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В

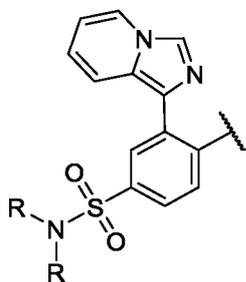


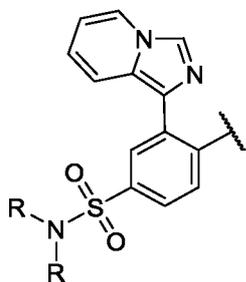
представляет собой , где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

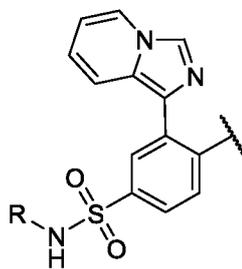
[00300] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



, где каждый из m, R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

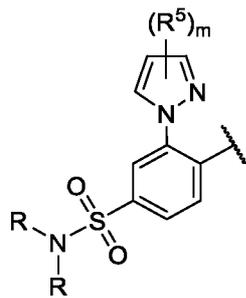


, где каждый R независимо является таким как определено выше и как описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах

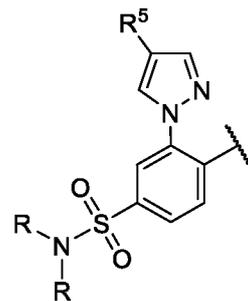


реализации, Кольцо В представляет собой , где R является таким как определено выше и как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

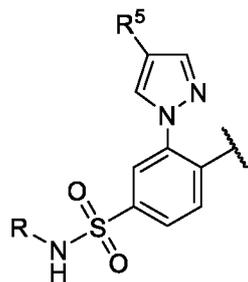
[00301] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



, где каждый из m , R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В



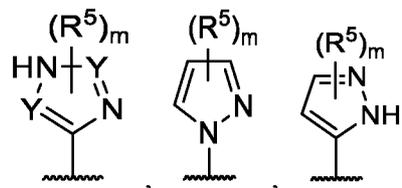
некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах



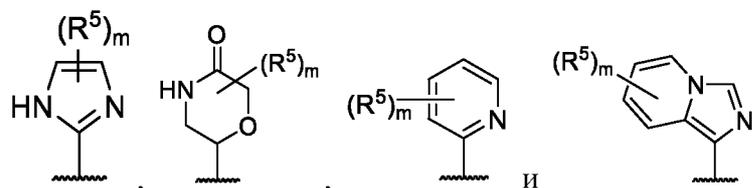
реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00302] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В выбрано из представленных в Таблице С, ниже.

[00303] Как определено выше, каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$,



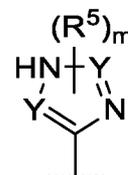
необязательно замещенной $-C_{1-6}$ алифатической группы,



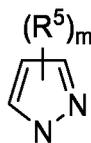
, где каждый из Y , m и R^5 является

таким, как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

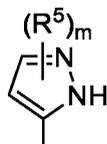
[00304] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой -OR. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую



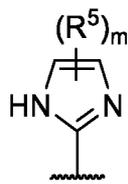
группу. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В некоторых



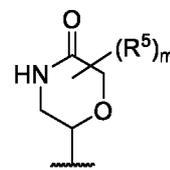
вариантах реализации, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах реализации,



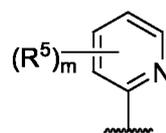
R^2 представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



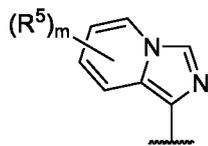
. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В



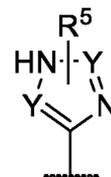
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В некоторых



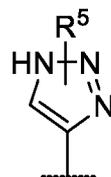
вариантах реализации, R^2 представляет собой .

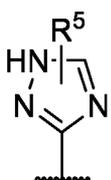


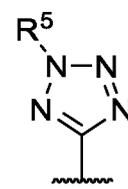
[00305] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В

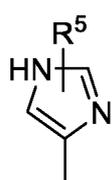
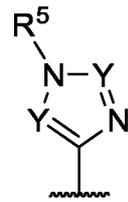


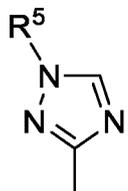
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах

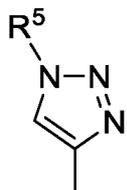


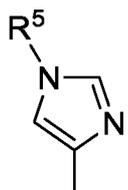
реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

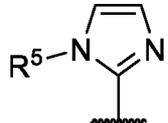
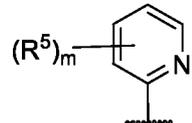
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

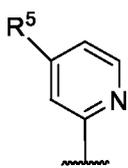
 . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В

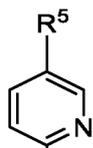
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

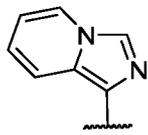
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

 . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В

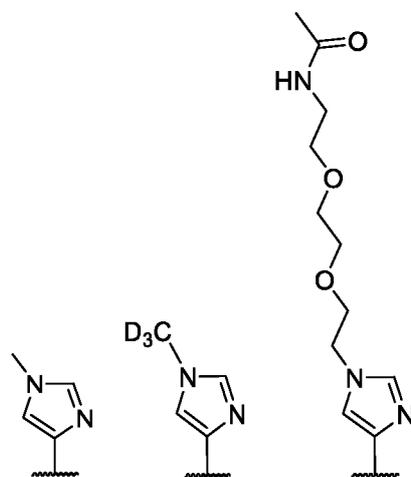
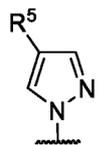
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах



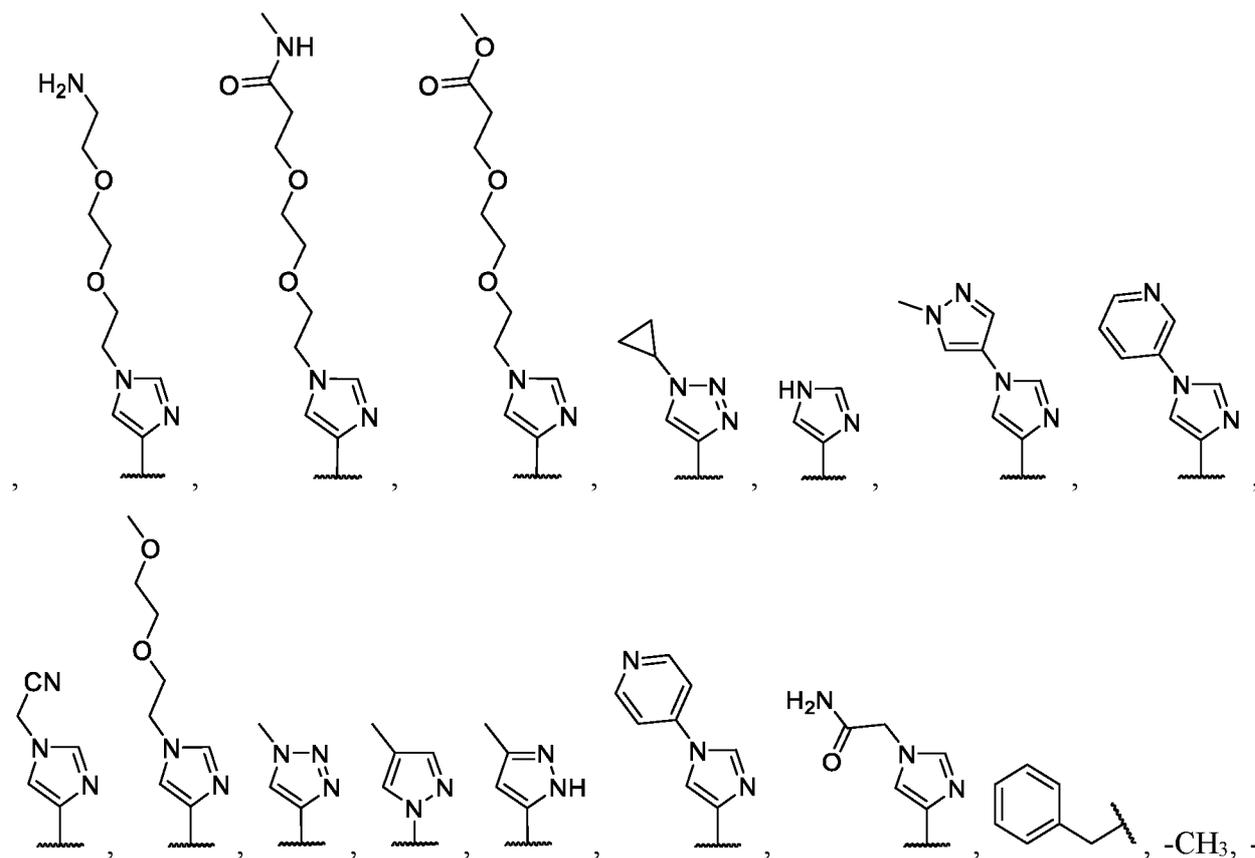
реализации, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^2

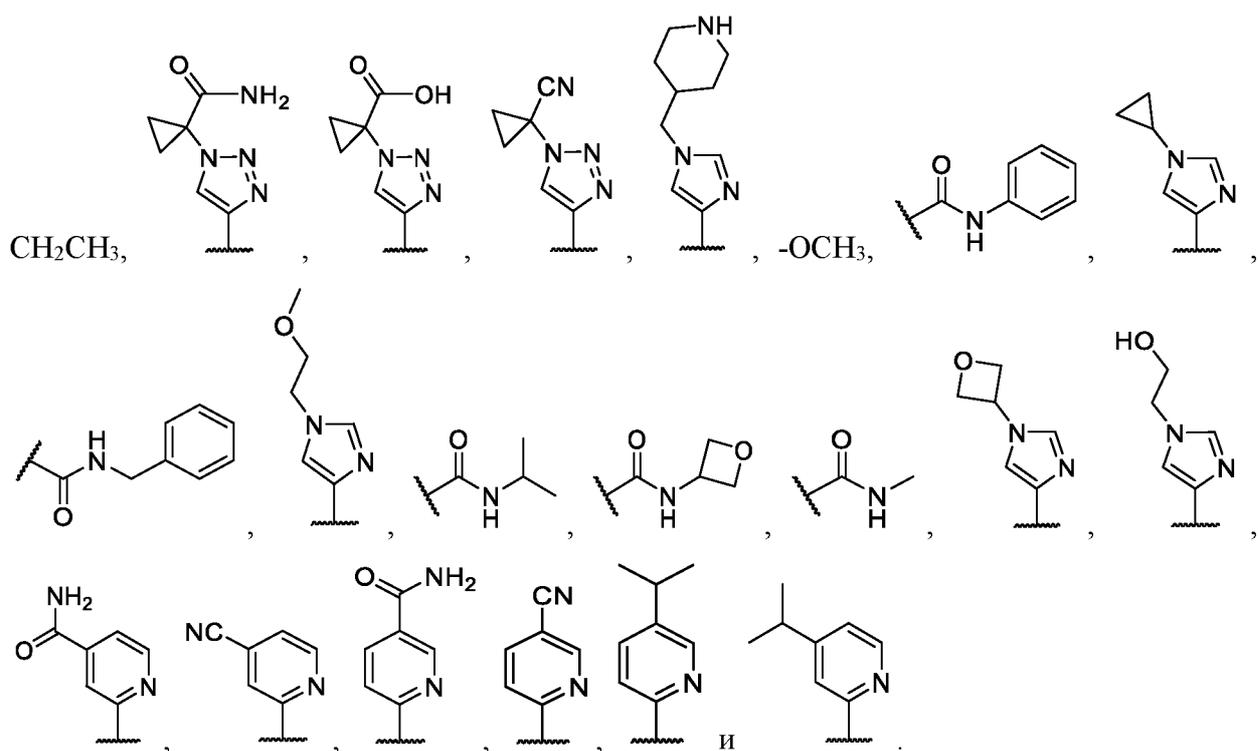


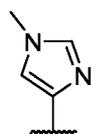
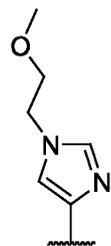
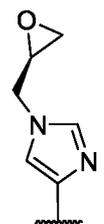
представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

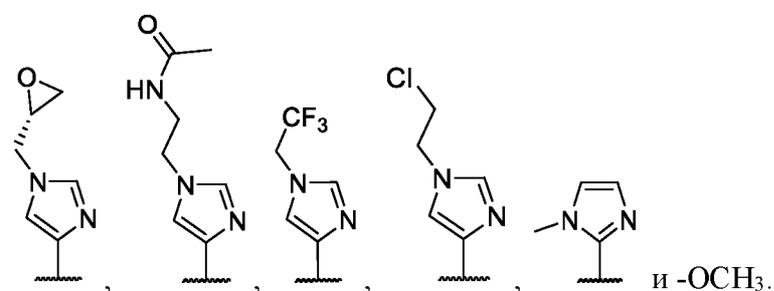


[00306] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из:





[00307] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из , , ,



[00308] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00309] Как определено в общих чертах выше, каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 .

[00310] В некоторых вариантах Y представляет собой N. В некоторых вариантах реализации, Y представляет собой CR^5 . В некоторых вариантах реализации, Y представляет собой CH.

[00311] В некоторых вариантах реализации, оба Y представляют собой N. В некоторых вариантах реализации, оба Y представляют собой CR^5 . В некоторых вариантах реализации, один Y представляет собой N, а другой Y представляет собой CR^5 . В некоторых вариантах

реализации, оба Y представляют собой СН. В некоторых вариантах реализации, один Y представляет собой N, а другой Y представляет собой СН.

[00312] В некоторых вариантах реализации, Y выбран из представленных в Таблице С, ниже.

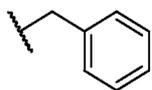
[00313] Как определено в общих чертах выше, R³ представляет собой -H, -C(O)R или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, где R имеет значение, определенное в настоящем документе и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

[00314] В некоторых вариантах реализации, R³ представляет собой -H.

[00315] В некоторых вариантах реализации, R³ представляет собой -C(O)R.

[00316] В некоторых вариантах реализации, R³ представляет собой необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[00317] В некоторых вариантах реализации, R³ выбран из H, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(O)CH₃ и



[00318] В некоторых вариантах реализации, R³ выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00319] Как определено выше, каждый R⁴ независимо представляет собой -S(O)₂NR₂, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, -C(O)R или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

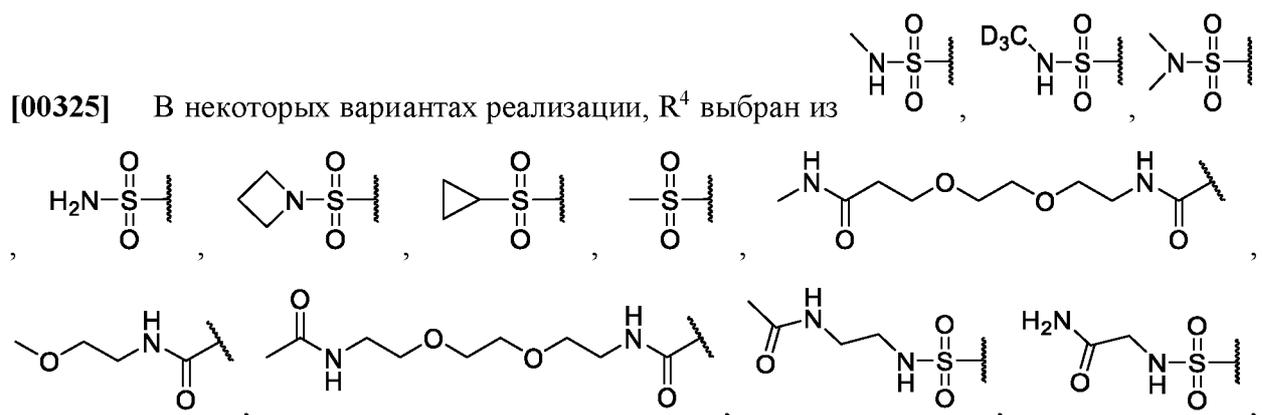
[00320] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -S(O)₂NR₂.

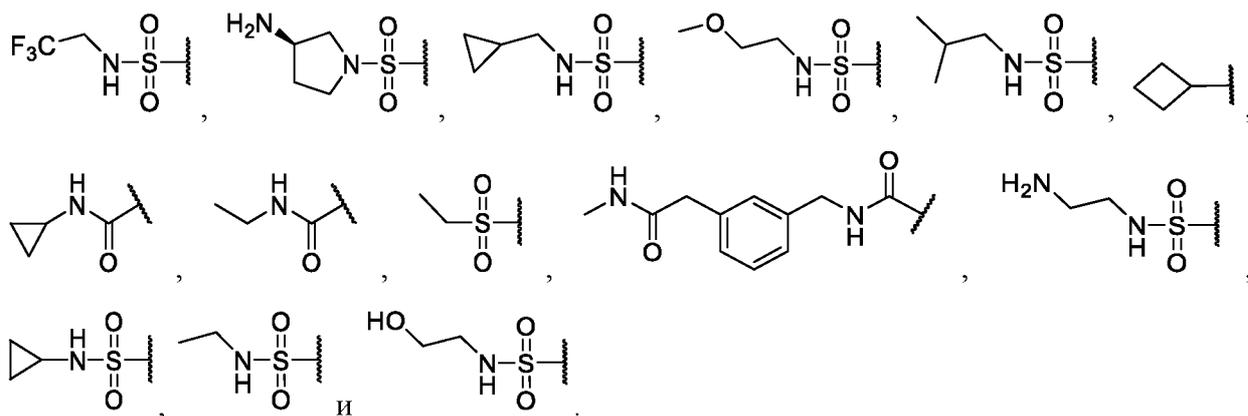
[00321] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -S(O)₂R.

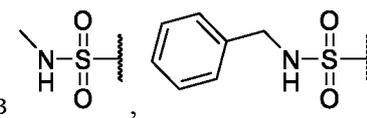
[00322] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -C(O)NR₂.

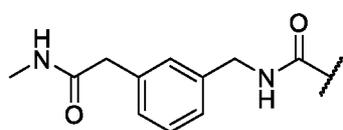
[00323] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -C(O)R.

[00324] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.





[00326] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из  и



[00327] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00328] Как определено в общих чертах выше, R^5 представляет собой независимо R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

[00329] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой R.

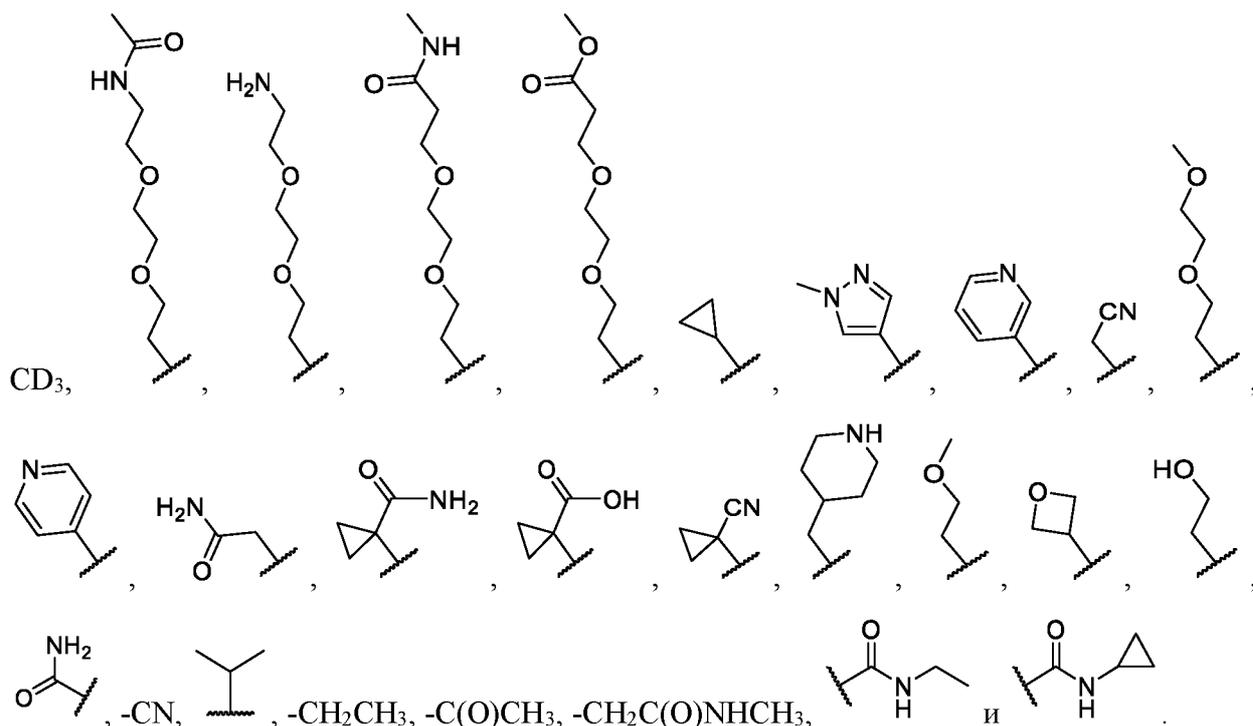
[00330] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -CN.

[00331] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)R.

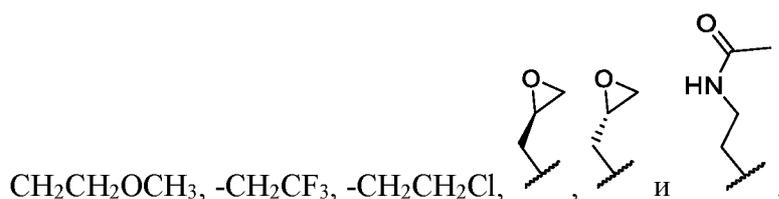
[00332] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)NR₂.

[00333] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00334] В некоторых вариантах реализации, каждый R⁵ независимо выбран из: H, -CH₃, -



[00335] В некоторых вариантах реализации, каждый R⁵ независимо выбран из: -CH₃, -



[00336] В некоторых вариантах реализации, R⁵ выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00337] Как определено выше, каждый m независимо равен 0, 1 или 2.

[00338] В некоторых вариантах реализации, m равно 0. В некоторых вариантах реализации, m равно 1. В некоторых вариантах реализации, m равно 2.

[00339] В некоторых вариантах реализации, m выбран из представленных в Таблице С, ниже.

[00340] Как определено в общих чертах выше, каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00341] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой H.

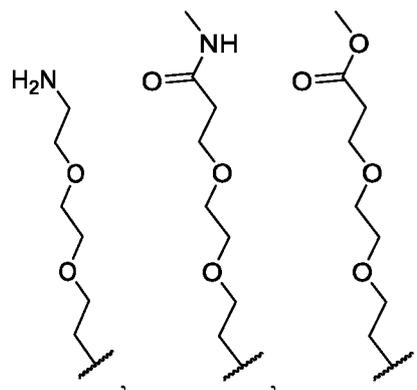
[00342] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R

представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CHF_2$.

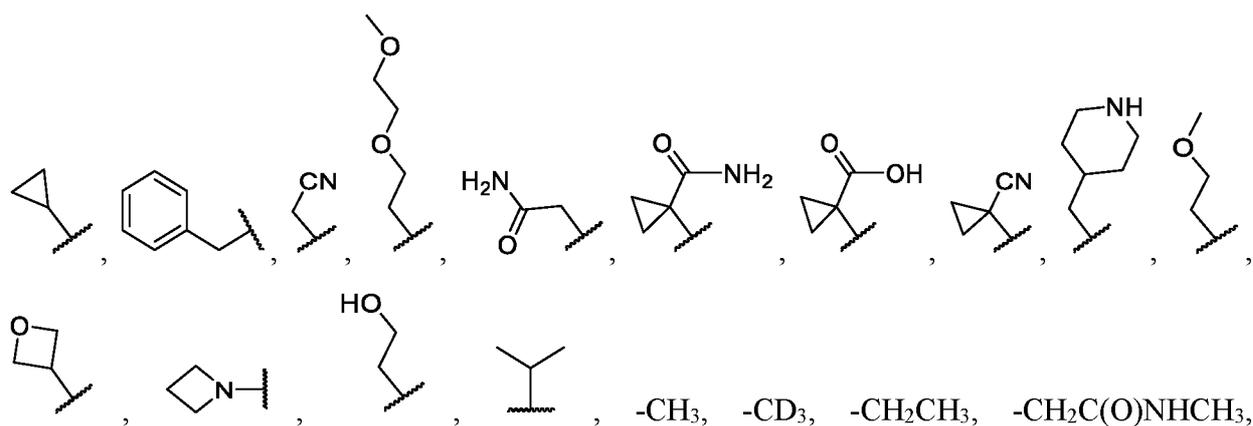
[00343] ВВ некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатической группой, где $-C_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой, где $-C_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой, где $-C_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$.

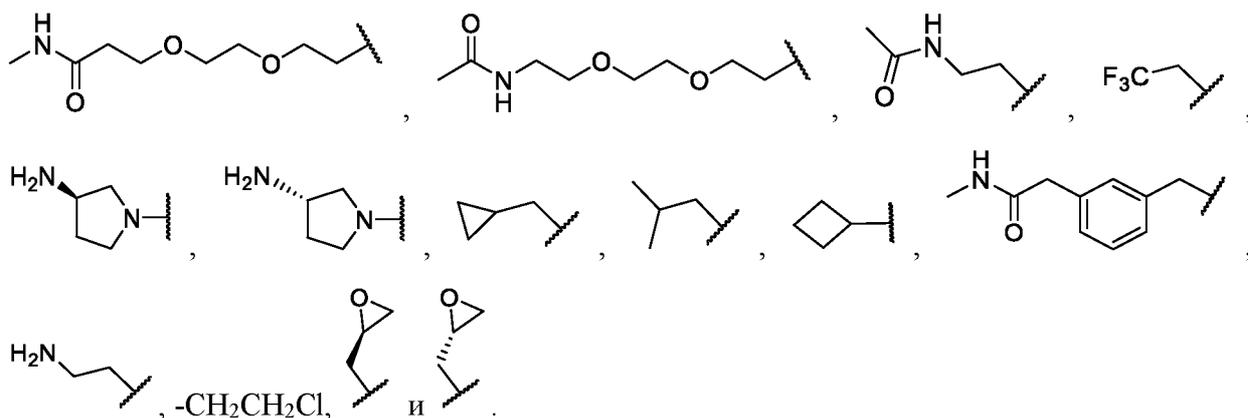
[00344] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода

или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, который замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F.



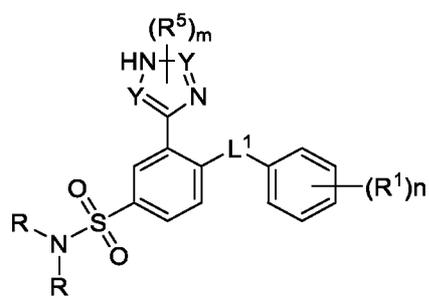
[00345] В некоторых вариантах реализации, R выбран из



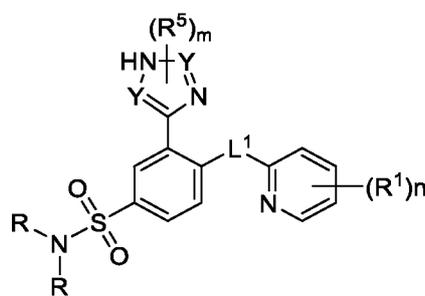


[00346] В некоторых вариантах реализации, R выбран из представленных в Таблице С, ниже.

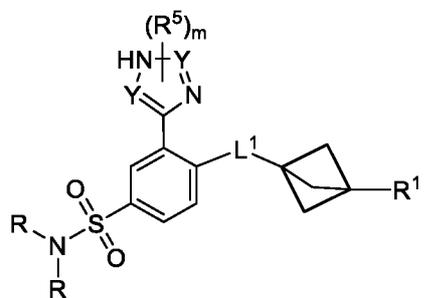
[00347] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



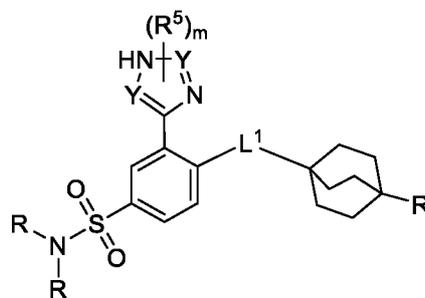
C-1



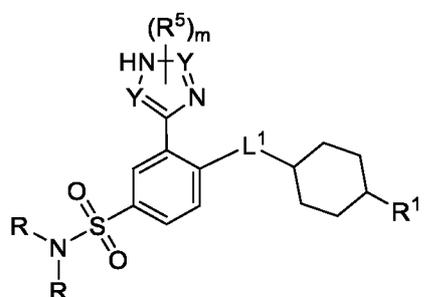
C-2



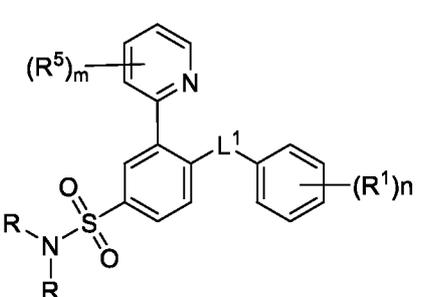
C-3



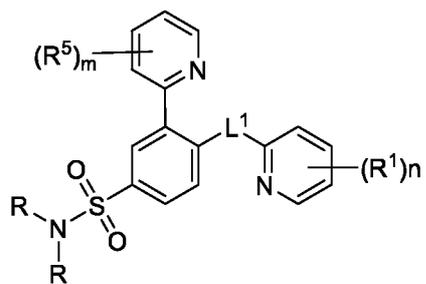
C-4



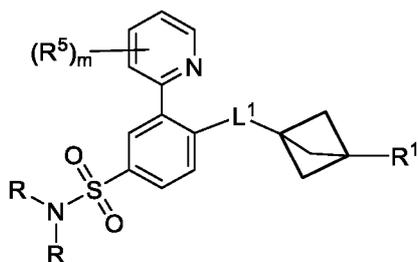
C-5



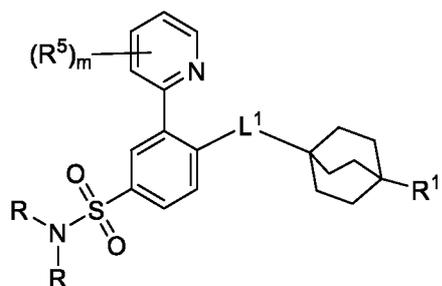
C-6



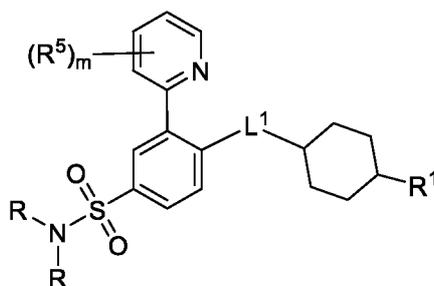
C-7



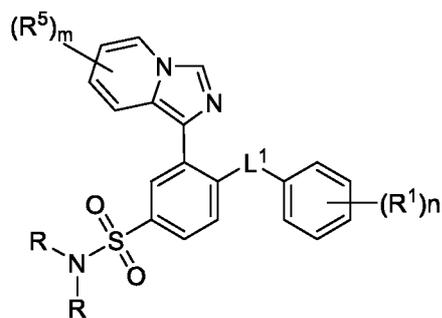
C-8



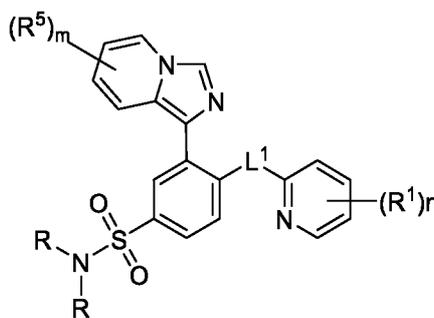
C-9



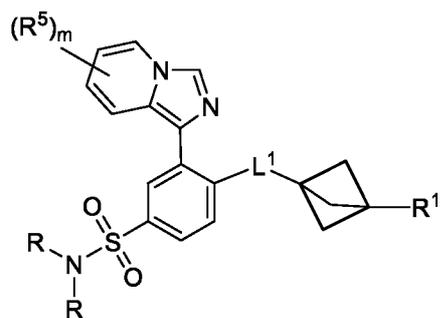
C-10



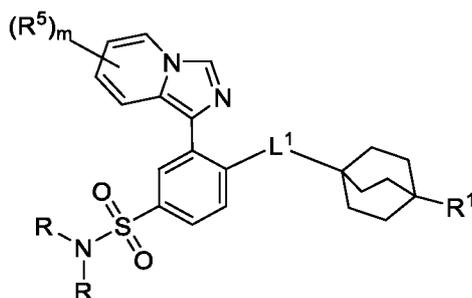
C-11



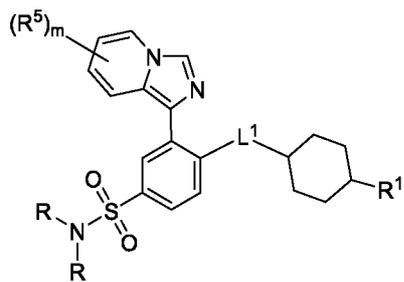
C-12



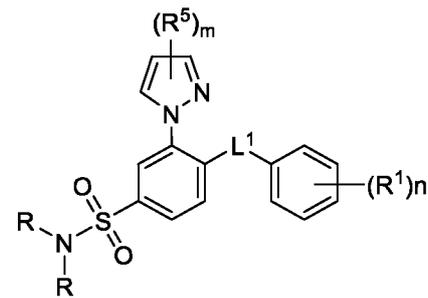
C-13



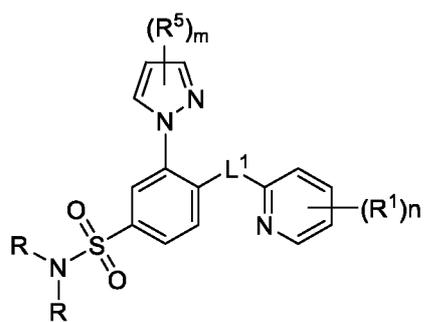
C-14



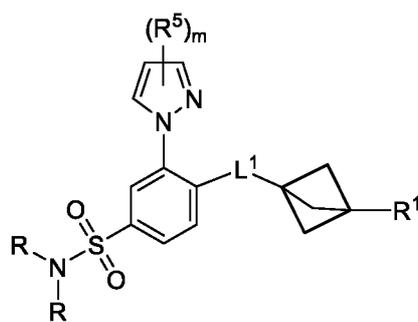
C-15



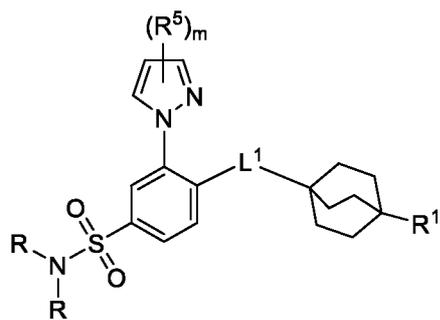
C-16



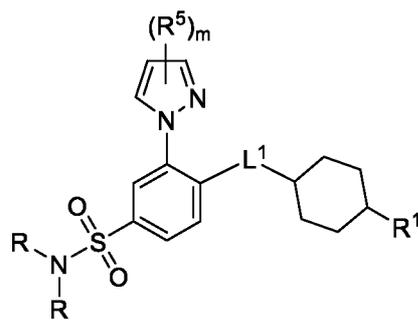
C-17



C-18



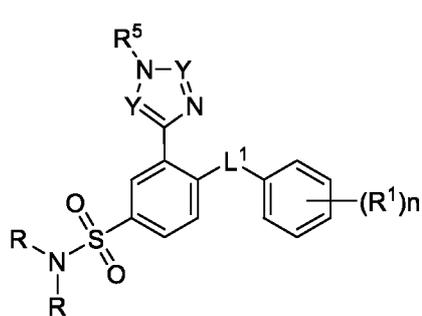
C-19



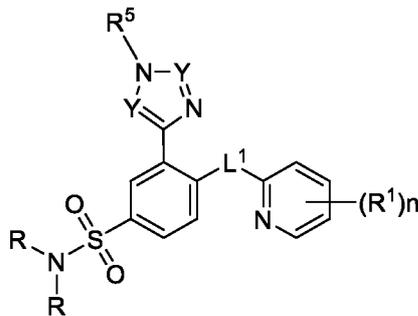
C-20

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, m, n и R⁵ независимо имеет значения определенные и описанные в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD формул С и С-1 - С-85.

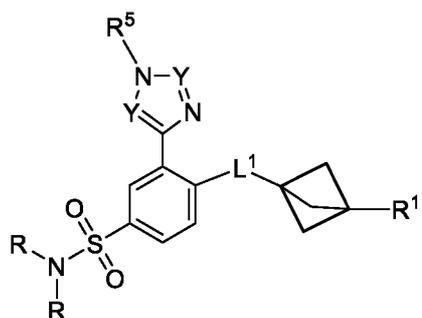
[00348] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



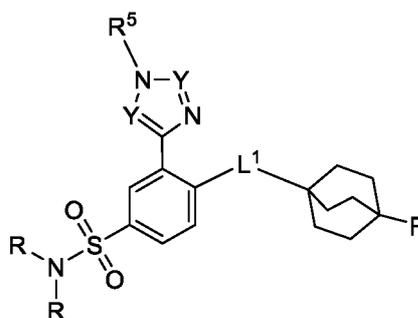
C-21



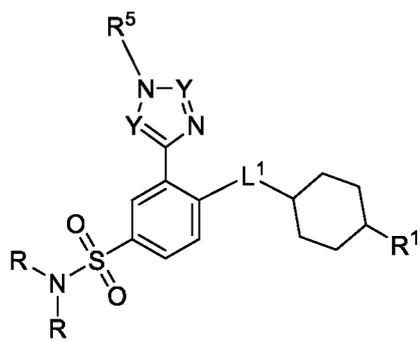
C-22



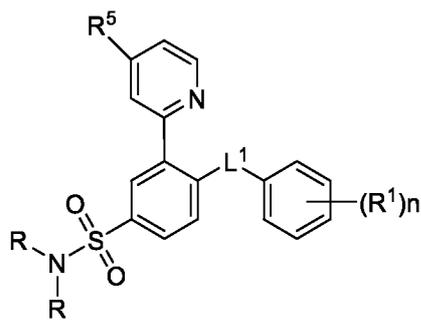
C-23



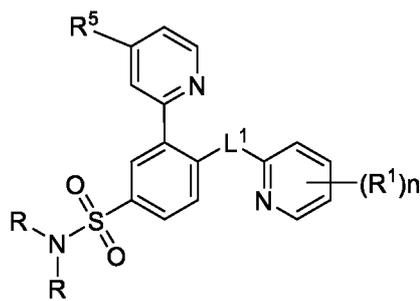
C-24



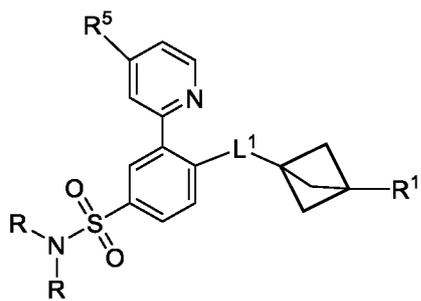
C-25



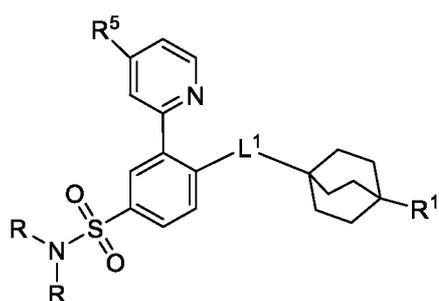
C-26



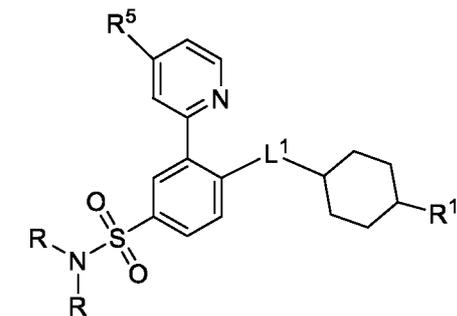
C-27



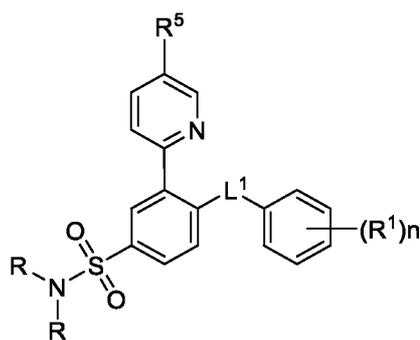
C-28



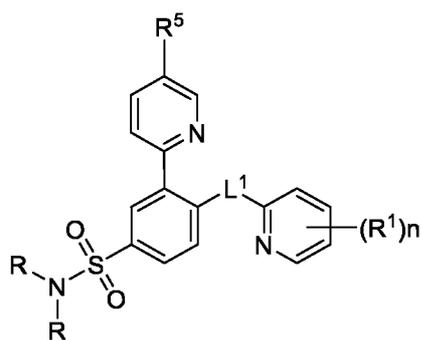
C-29



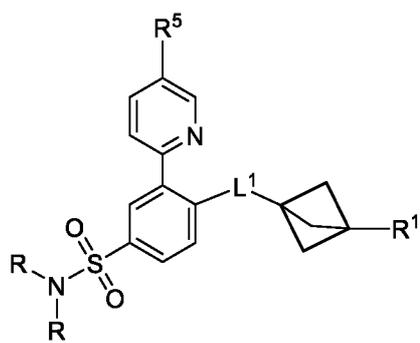
C-30



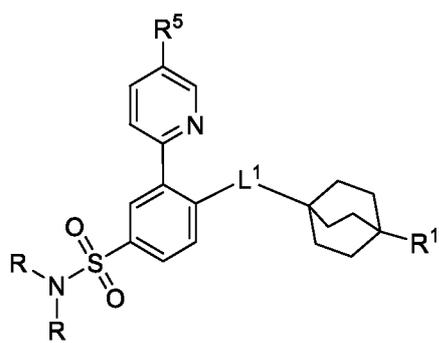
C-31



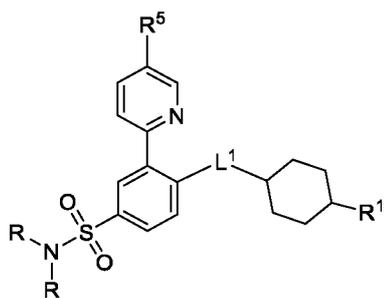
C-32



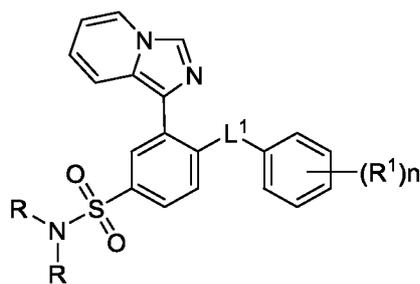
C-33



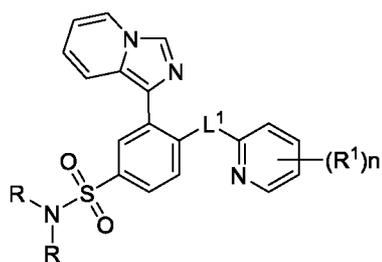
C-34



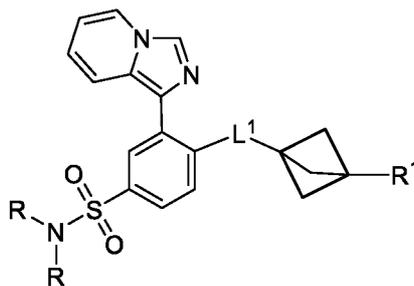
C-35



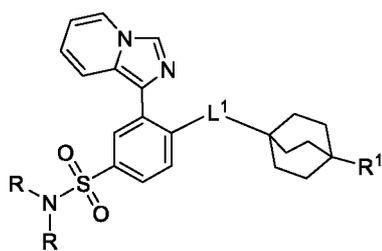
C-36



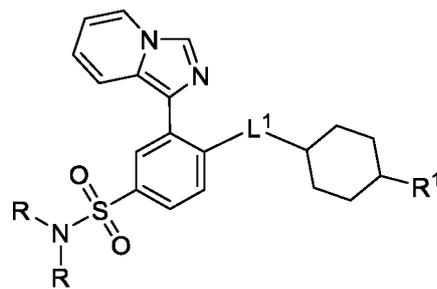
C-37



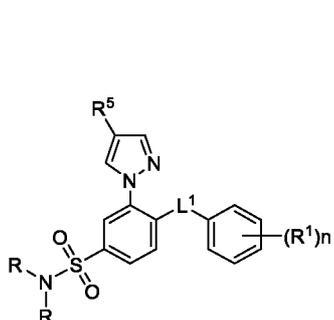
C-38



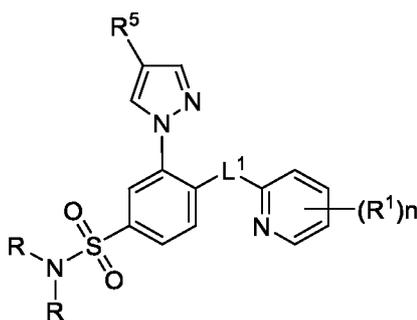
C-39



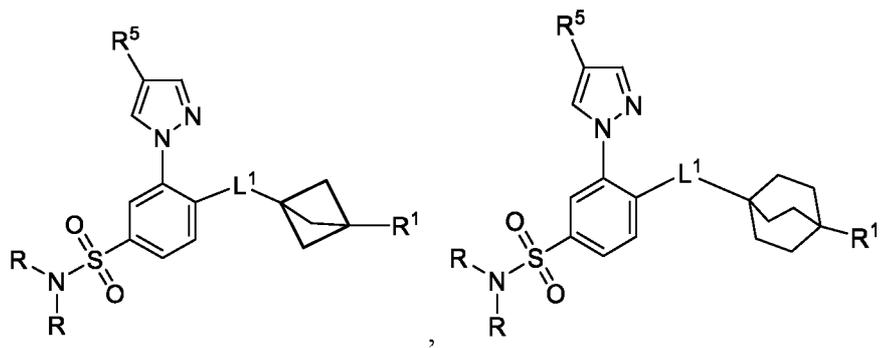
C-40



C-41

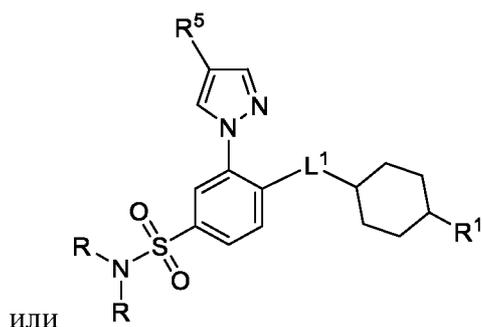


C-42



C-43

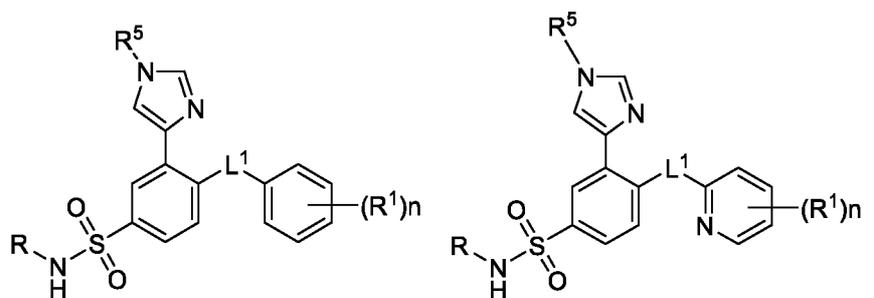
C-44



или
C-45

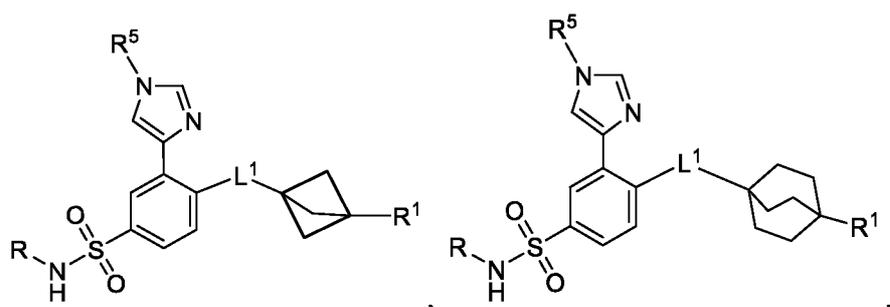
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, n и R⁵ независимо имеет значения определенные и описанные в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD формул С и С-1 - С-85.

[00349] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



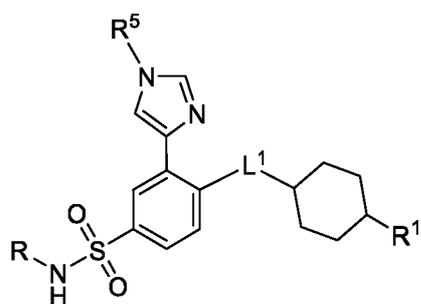
C-46

C-47

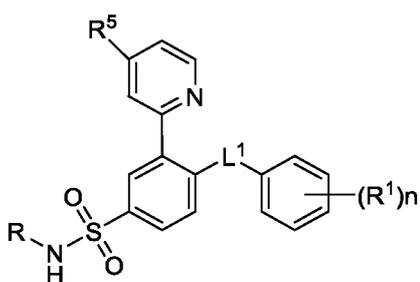


C-48

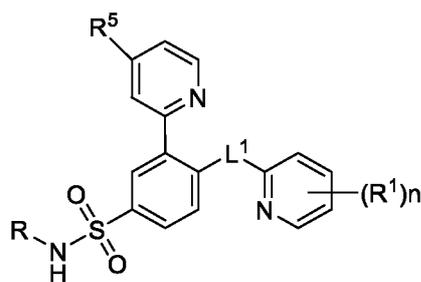
C-49



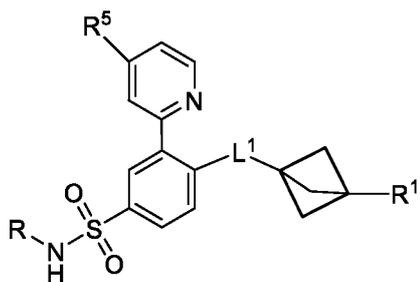
C-50



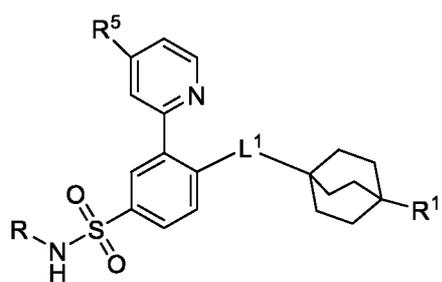
C-51



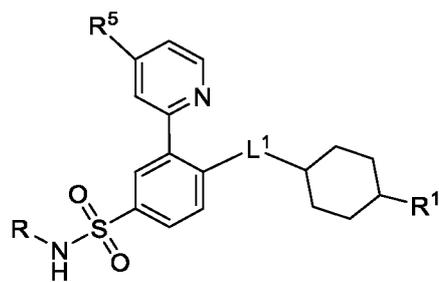
C-52



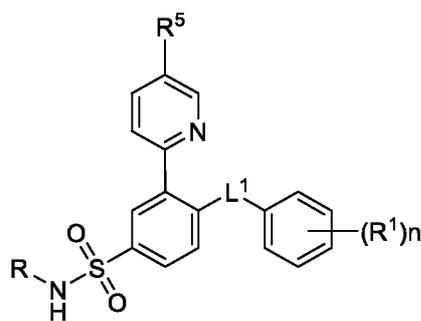
C-53



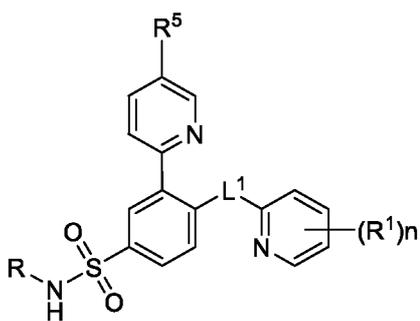
C-54



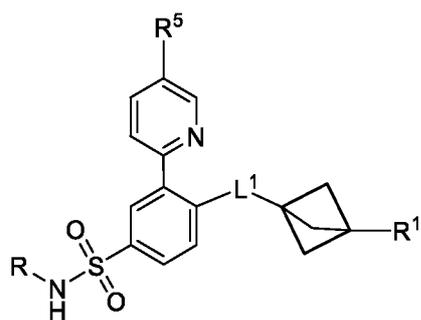
C-55



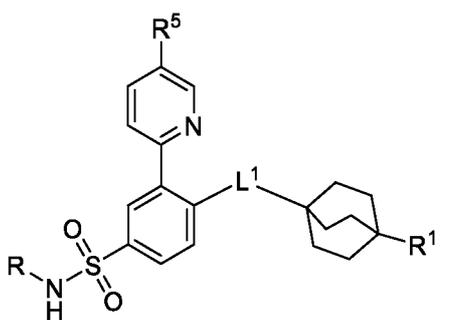
C-56



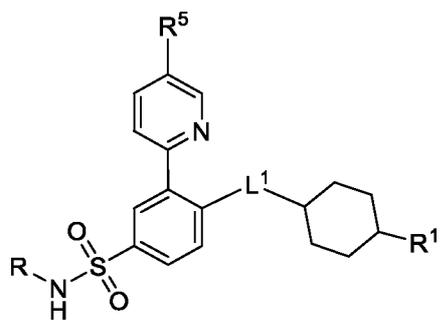
C-57



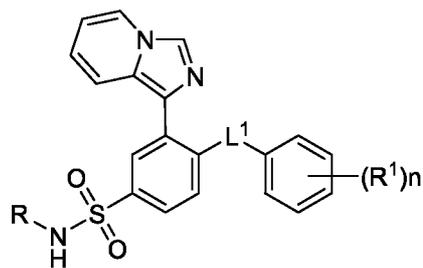
C-58



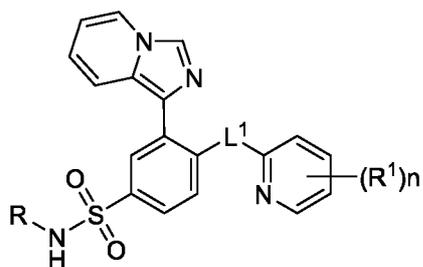
C-59



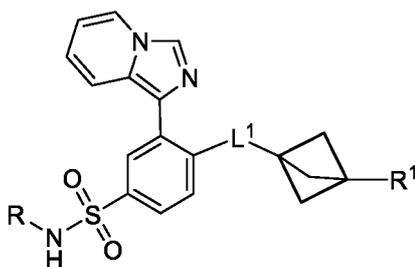
C-60



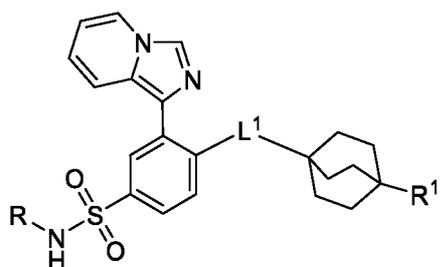
C-61



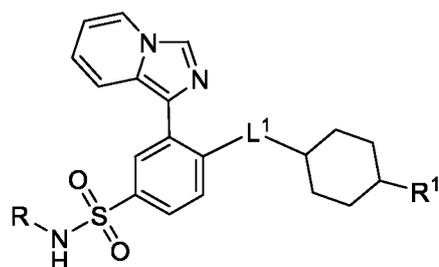
C-62



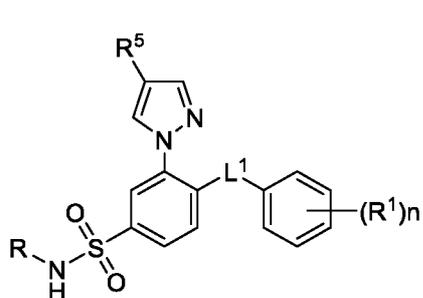
C-63



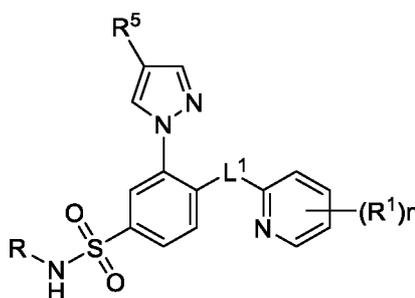
C-64



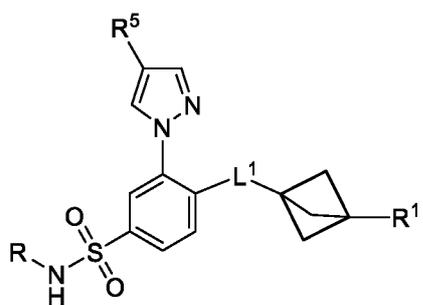
C-65



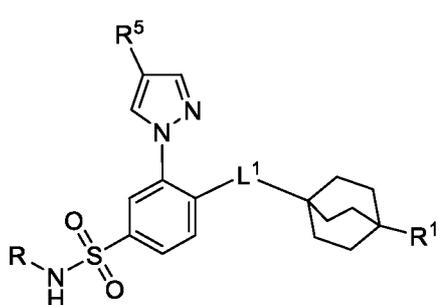
C-66



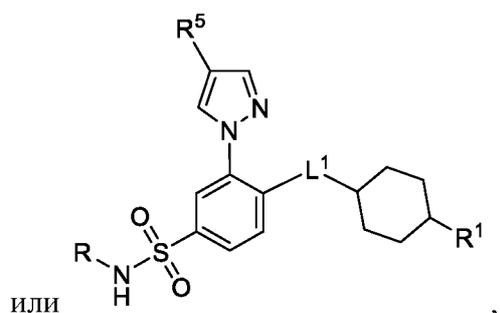
C-67



C-68



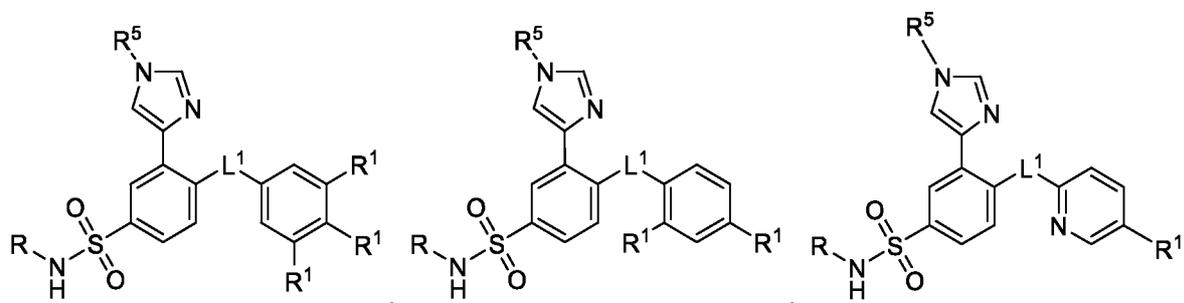
C-69



C-70

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, n и R⁵ независимо имеет значения определенные и описанные в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD формул С и С-1 - С-85.

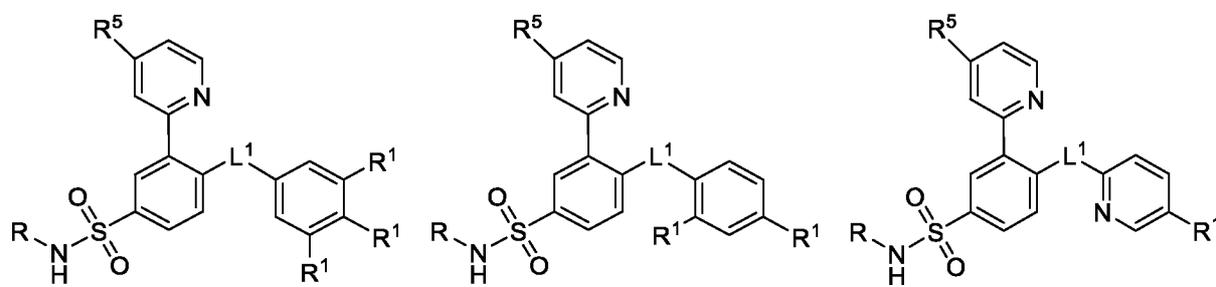
[00350] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



C-71

C-72

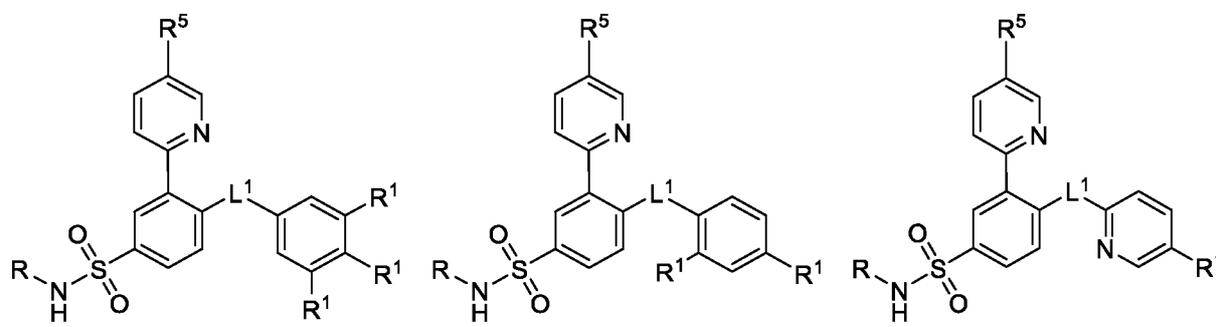
C-73



C-74

C-75

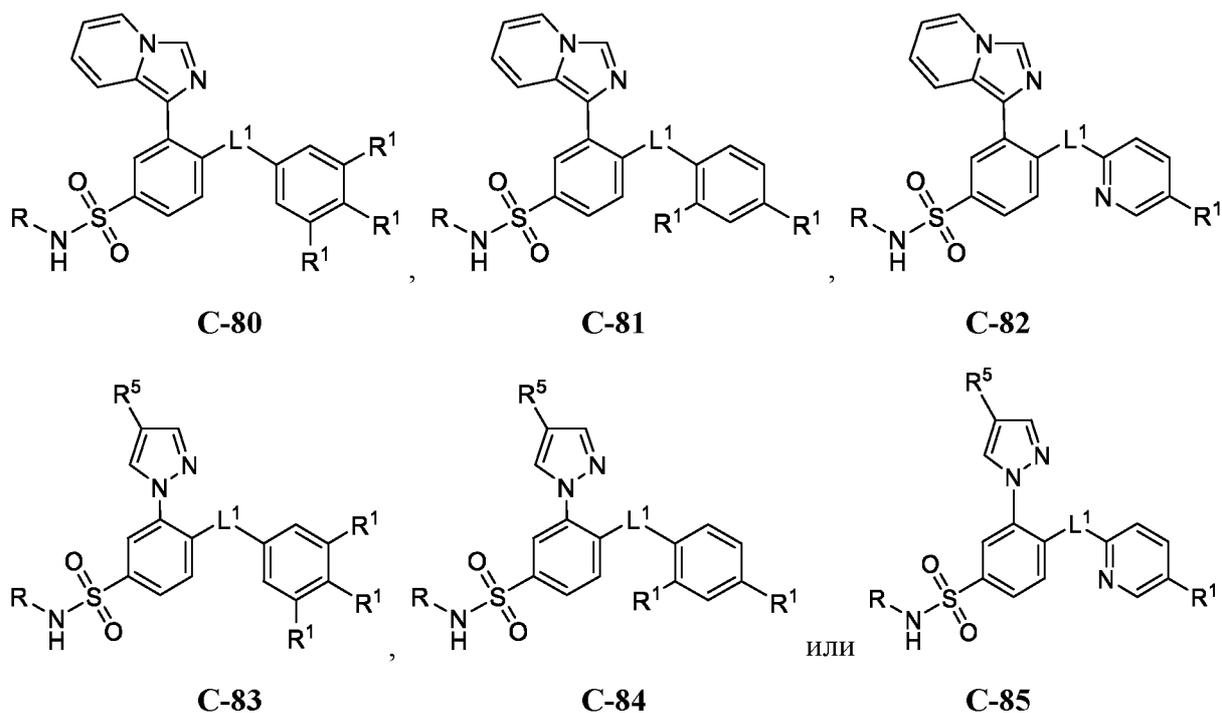
C-76



C-77

C-78

C-79



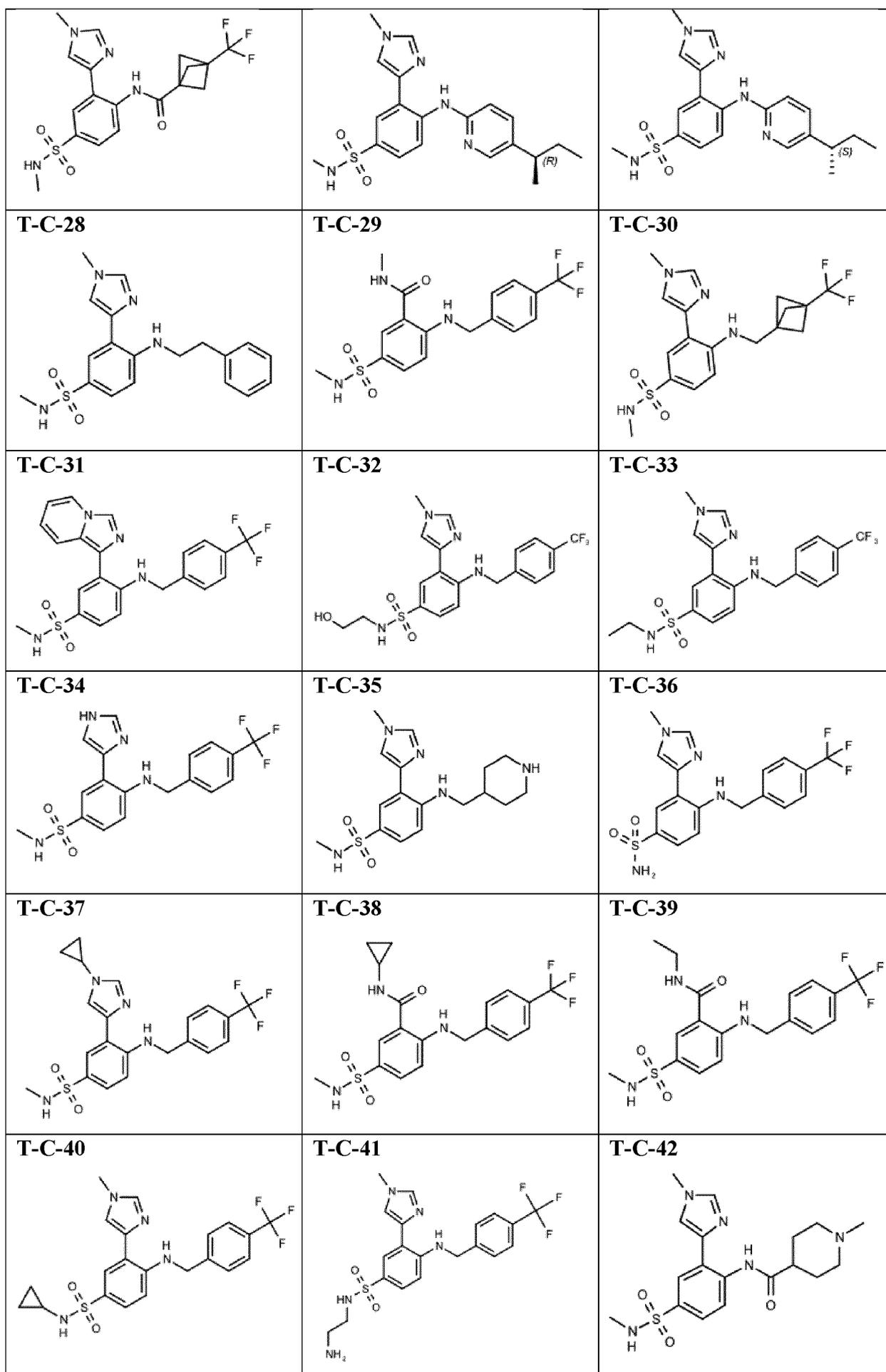
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, L¹ и R⁵ независимо имеет значения определенные и описанные в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD формул С и С-1 - С-85.

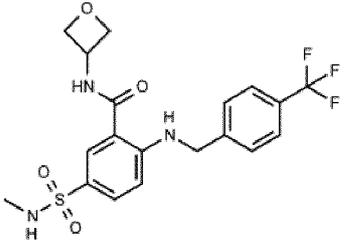
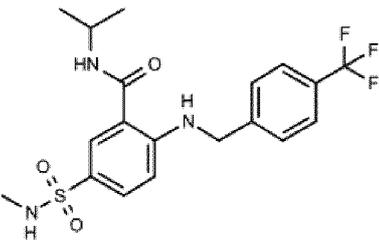
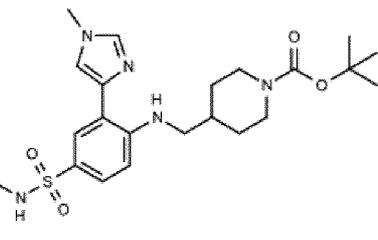
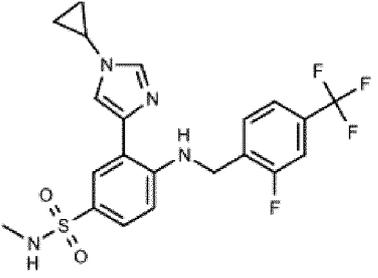
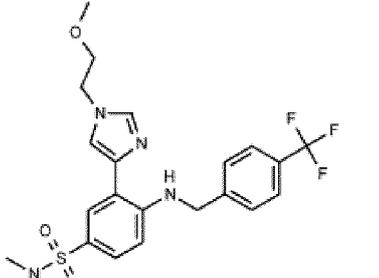
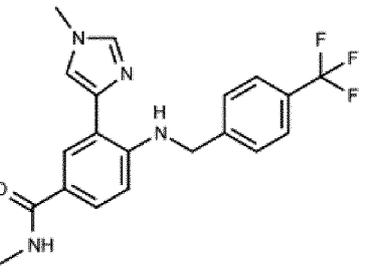
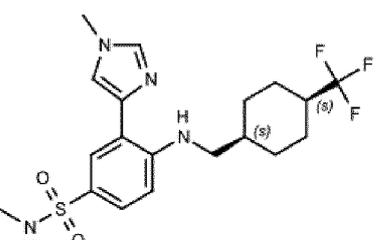
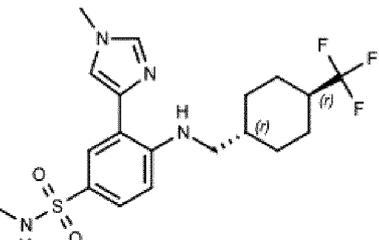
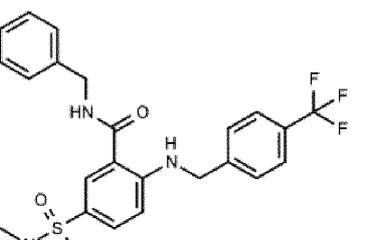
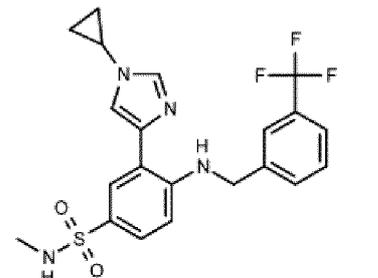
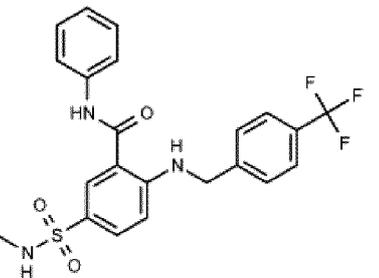
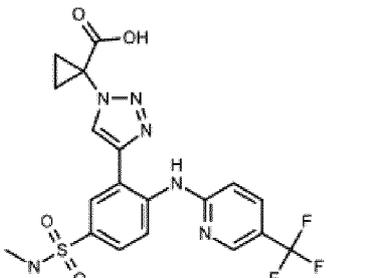
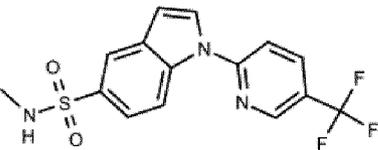
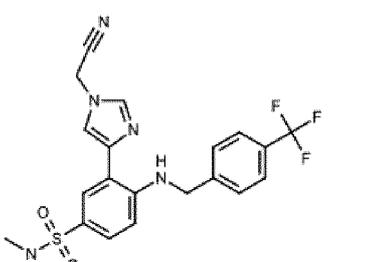
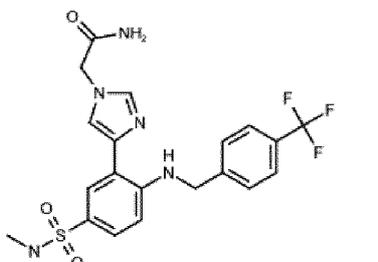
[00351] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из перечня, приведенного в **Таблице С** или его фармацевтически приемлемой соли.

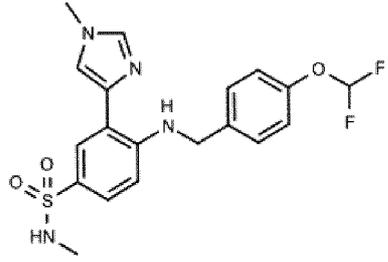
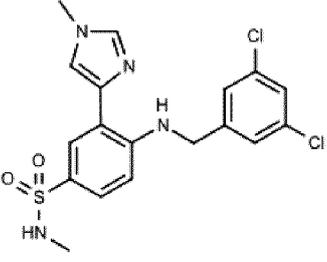
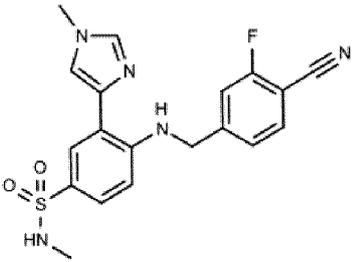
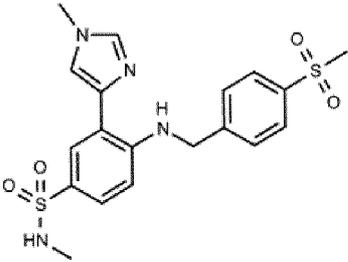
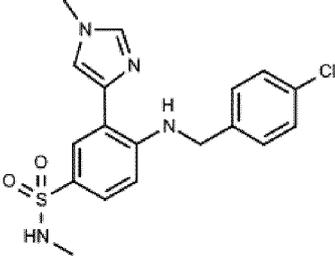
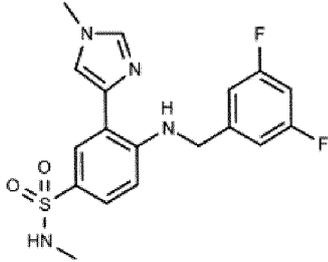
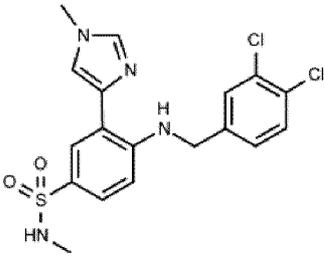
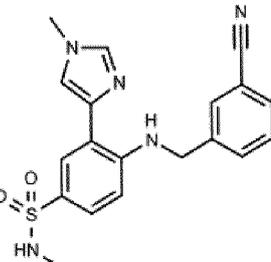
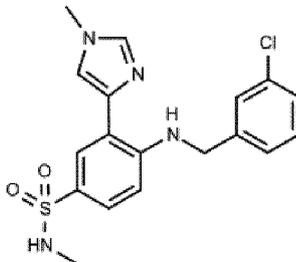
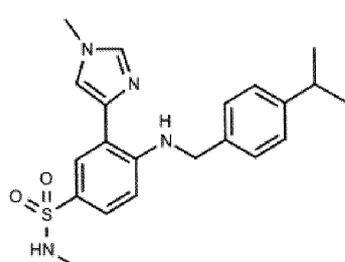
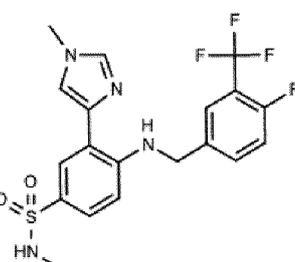
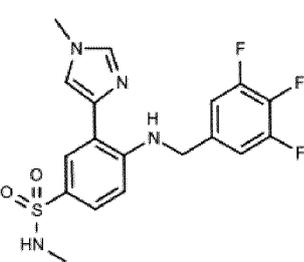
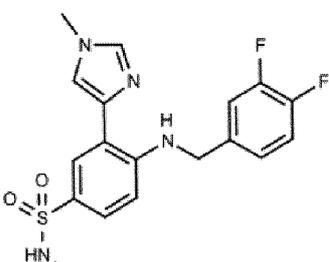
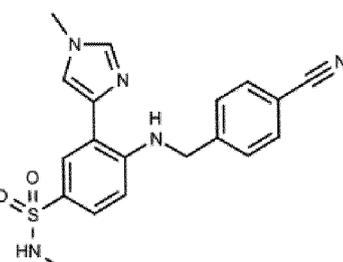
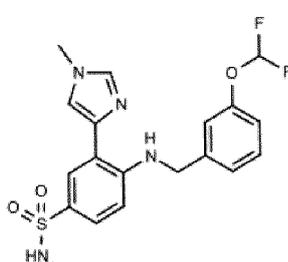
Таблица С. Примеры ингибиторов TEAD

T-C-1	T-C-2	T-C-3
T-C-4	T-C-5	T-C-6
T-C-7	T-C-8	T-C-9

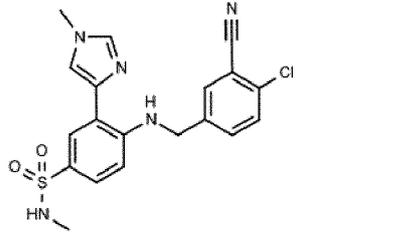
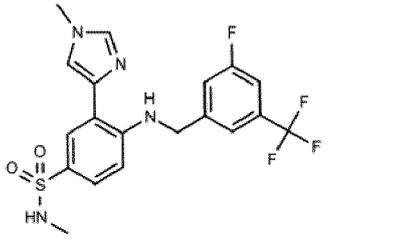
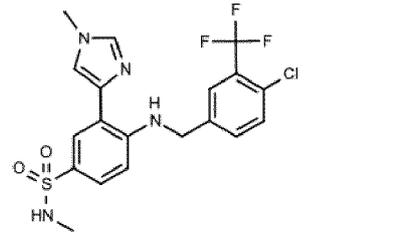
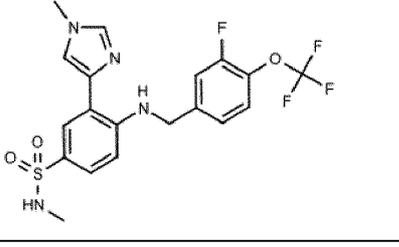
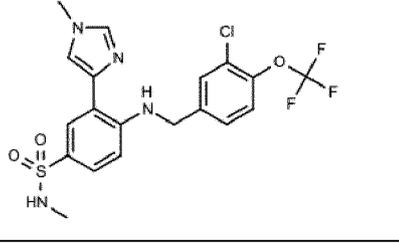
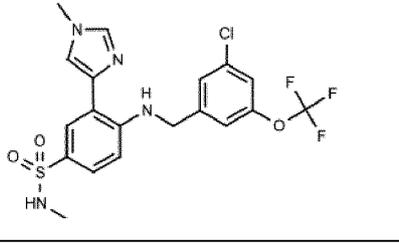
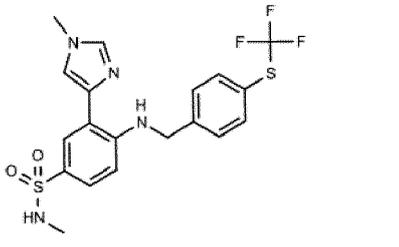
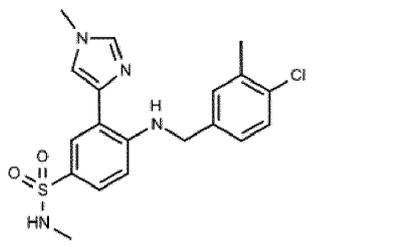
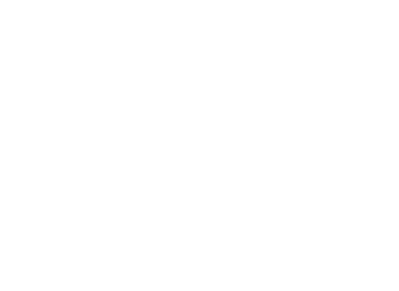
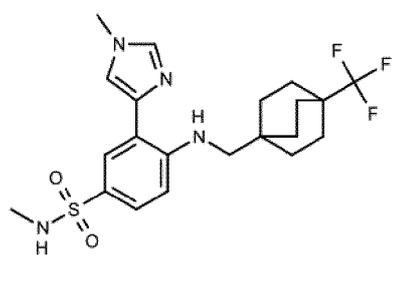
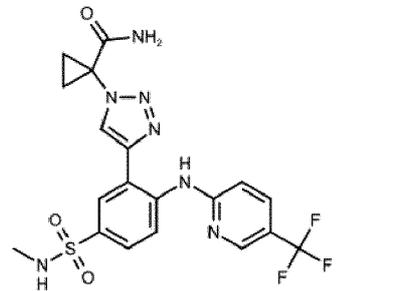
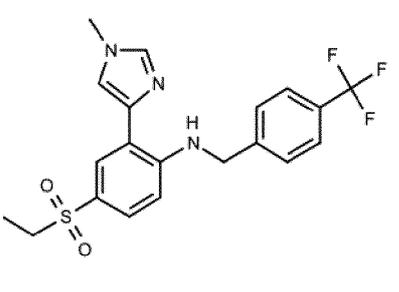
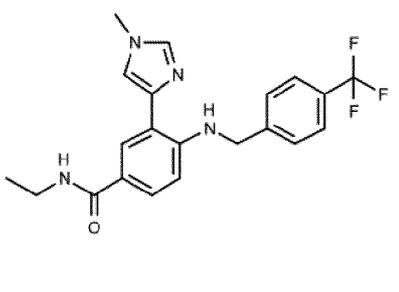
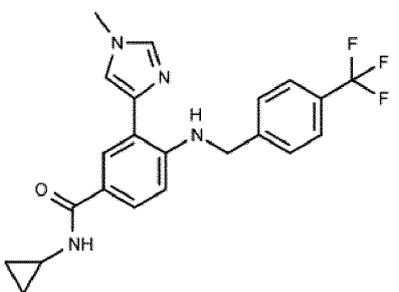
T-C-10	T-C-11	T-C-12
T-C-13	T-C-14	T-C-15
T-C-16	T-C-17	T-C-18
T-C-19	T-C-20	T-C-21
T-C-22	T-C-23	T-C-24
T-C-25	T-C-26	T-C-27



<p>T-C-43</p> 	<p>T-C-44</p> 	<p>T-C-45</p> 
<p>T-C-46</p> 	<p>T-C-47</p> 	<p>T-C-48</p> 
<p>T-C-49</p> 	<p>T-C-50</p> 	<p>T-C-51</p> 
<p>T-C-52</p> 	<p>T-C-53</p> 	<p>T-C-54</p> 
<p>T-C-55</p> 	<p>T-C-56</p> 	<p>T-C-57</p> 
<p>T-C-58</p>	<p>T-C-59</p>	<p>T-C-60</p>

		
T-C-61	T-C-62	T-C-63
		
T-C-64	T-C-65	T-C-66
		
T-C-67	T-C-68	T-C-69
		
T-C-70	T-C-71	T-C-72
		
T-C-73	T-C-74	T-C-75

T-C-76	T-C-77	T-C-78
T-C-79	T-C-80	T-C-81
T-C-82	T-C-83	T-C-84
T-C-85	T-C-86	T-C-87
T-C-88	T-C-89	T-C-90
T-C-91	T-C-92	T-C-93

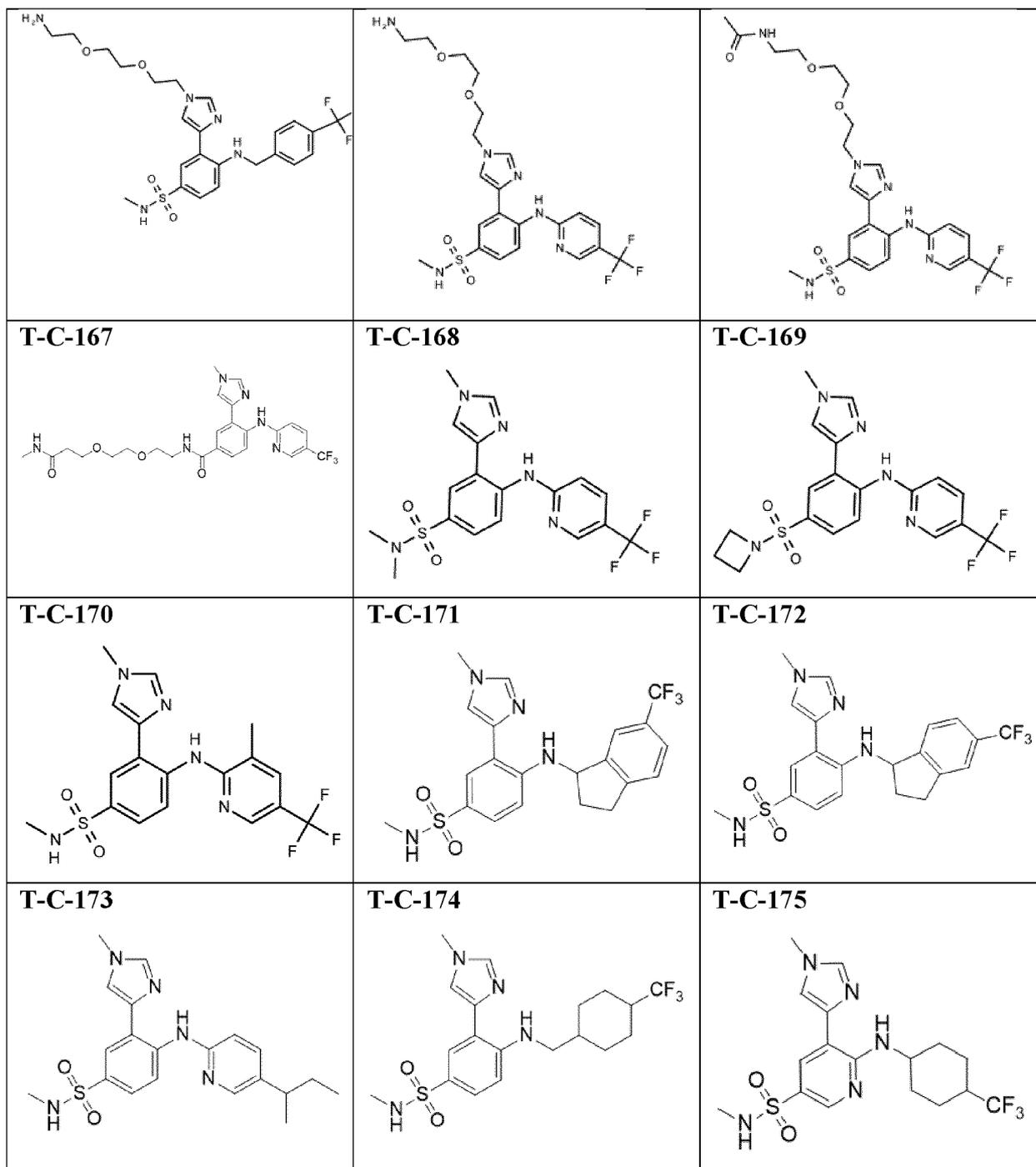
		
T-C-94	T-C-95	T-C-96
		
T-C-97	T-C-98	T-C-99
		
	T-C-100	T-C-101
		
T-C-102	T-C-103	T-C-104
		
T-C-105	T-C-106	T-C-107

T-C-108	T-C-109	T-C-110
T-C-111	T-C-112	T-C-113
T-C-114	T-C-115	T-C-116
T-C-117	T-C-118	T-C-119
T-C-120	T-C-121	T-C-122

T-C-123	T-C-124	T-C-125
T-C-126	T-C-127	T-C-128
T-C-129	T-C-130	T-C-131
T-C-132	T-C-133	T-C-134
T-C-135	T-C-136	T-C-136

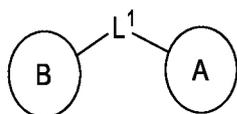
T-C-137	T-C-138	T-C-139
T-C-140	T-C-141	T-C-142
T-C-143	T-C-144	T-C-145
T-C-146	T-C-147	T-C-148
T-C-149	T-C-150	T-C-151

T-C-152	T-C-153	T-C-154
T-C-155	T-C-156	T-C-157
T-C-158	T-C-159	T-C-160
T-C-161	T-C-162	T-C-163
T-C-164	T-C-165	T-C-166



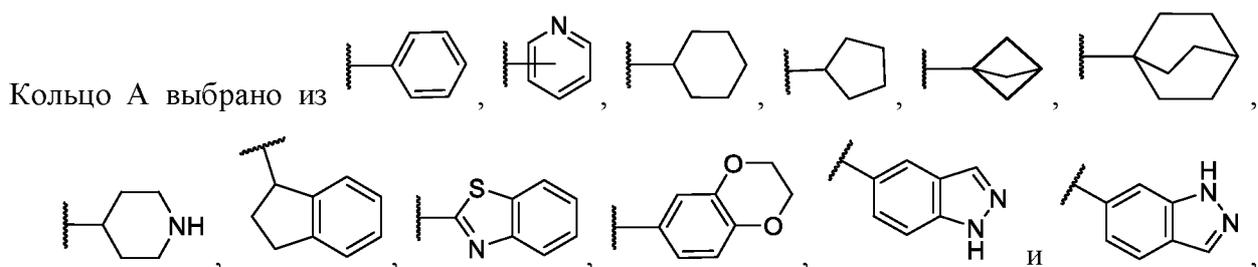
4. Ингибиторы TEAD Формул D и D-1 - D-85.

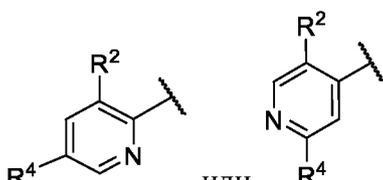
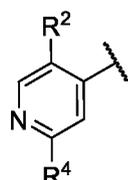
[00352] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

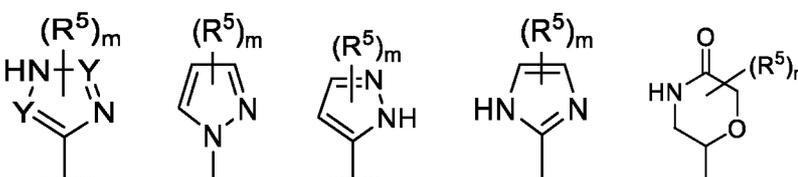
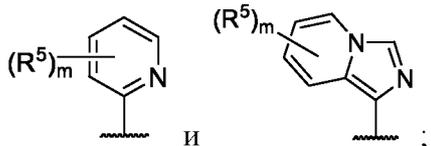
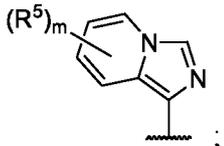


соединение **Формулы D**: , или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;

Кольцо А выбрано из ,
каждое из которых необязательно замещено;

Кольцо В представляет собой  или  ;
каждый R² независимо выбран из -OR, -C(O)NR₂, необязательно замещенной -C₁₋₆

алифатической группы, ,
 и  ;

каждый Y независимо представляет собой N или CR⁵;
каждый R⁴ независимо представляет собой -S(O)₂NR₂, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, -C(O)R или
необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу;
каждый R⁵ независимо представляет собой R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно
замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода или серы;
каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и
каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆
алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или
частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно
замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный
моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из азота, кислорода или серы.

[00353] Как определено в общих чертах выше, L¹ представляет собой ковалентную связь
или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2
или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -N(R)-, -O- или -
C(O)-.

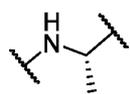
[00354] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой ковалентную связь.

[00355] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$.

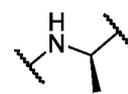
[00356] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$.

[00357] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)-$.

[00358] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой

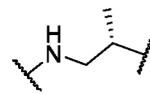


. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



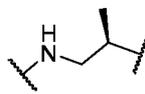
. В

некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых

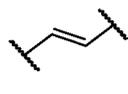
вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых вариантах

реализации, L^1 представляет собой $-CH=CH-$. В некоторых вариантах реализации, L^1

представляет собой



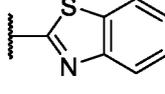
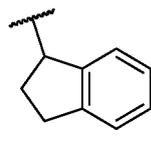
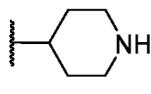
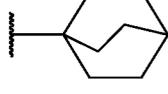
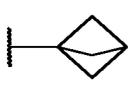
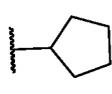
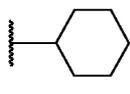
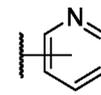
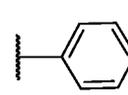
. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой

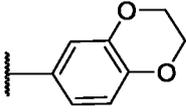
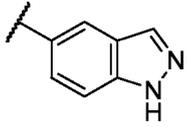
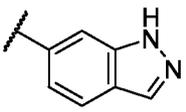


. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-C(O)-$.

[00359] В некоторых вариантах реализации, L^1 выбран из представленных в Таблице D, ниже.

[00360] Как определено в целом выше, кольцо А выбрано из





 и
 
 , каждое из которых необязательно замещено.

[00361] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00362] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00363] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00364] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00365] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



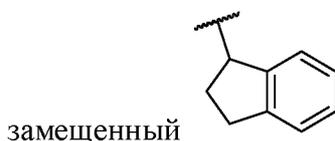
[00366] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



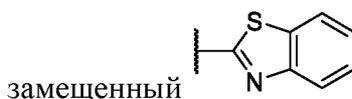
[00367] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



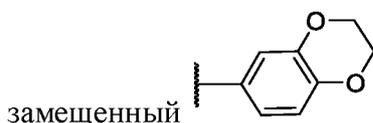
[00368] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



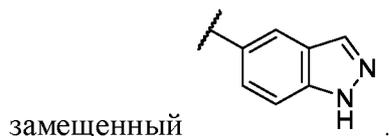
[00369] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



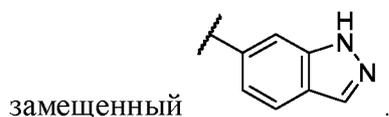
[00370] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно

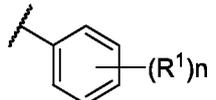


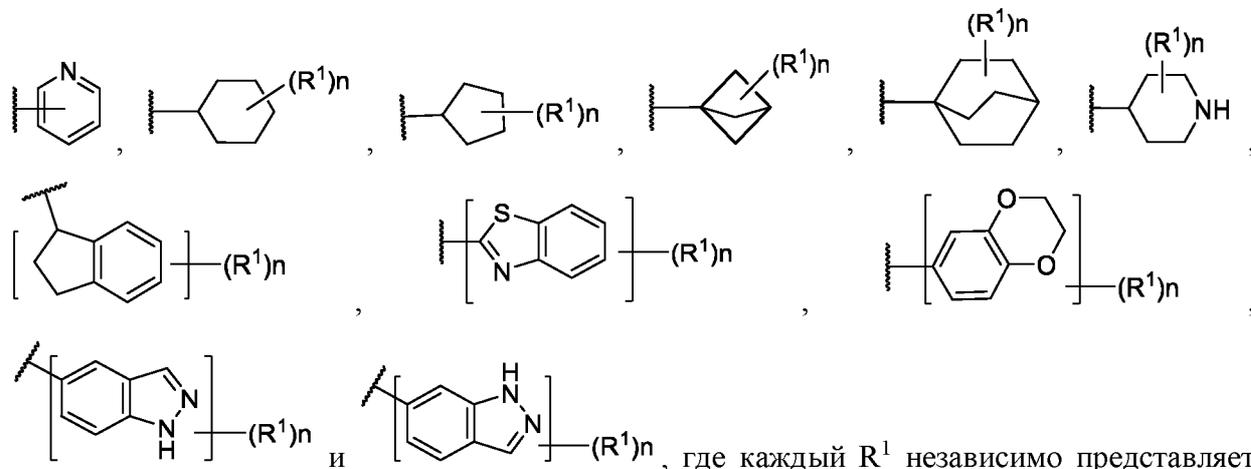
[00371] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00372] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00373] В некоторых вариантах реализации, кольцо А выбрано из 



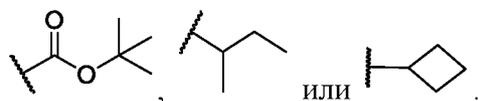
где каждый R^1 независимо представляет собой R, галоген, $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)_2NR_2$ или $-S(O)_2R$, и каждый n независимо равно 0, 1, 2 или 3, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

[00374] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-SR$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-S(O)_2R$.

[00375] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу необязательно замещенную 1-6 галогенами, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, необязательно замещенный 1-6 атомами галогена, или 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл,

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный 1-6 галогенами.

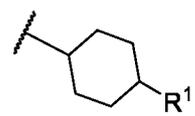
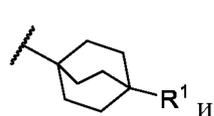
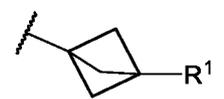
[00376] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо представляет собой H, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-Cl$, $-S(O)_2-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-F$, $-C(O)NHCH_3$, $-CN$, $-S(O)_2-CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$,



[00377] В некоторых вариантах реализации, каждый R^1 независимо выбран из тех, что изображены в Таблице D, ниже.

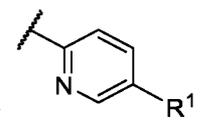
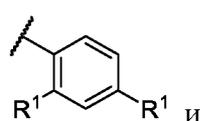
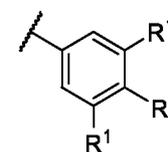
[00378] В некоторых вариантах реализации, n равно 0. В некоторых вариантах реализации, n равно 1. В некоторых вариантах реализации, n равно 2. В некоторых вариантах реализации, n равно 3.

[00379] В некоторых вариантах реализации, кольцо А выбрано из



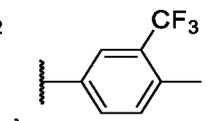
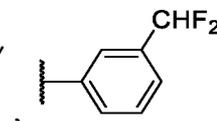
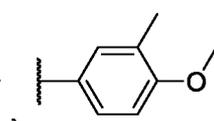
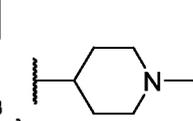
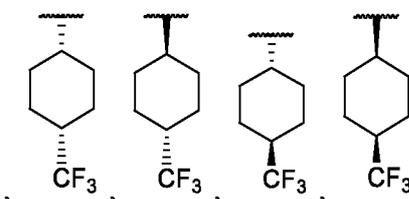
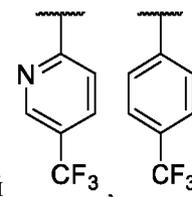
и R^1 , где каждый из R^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

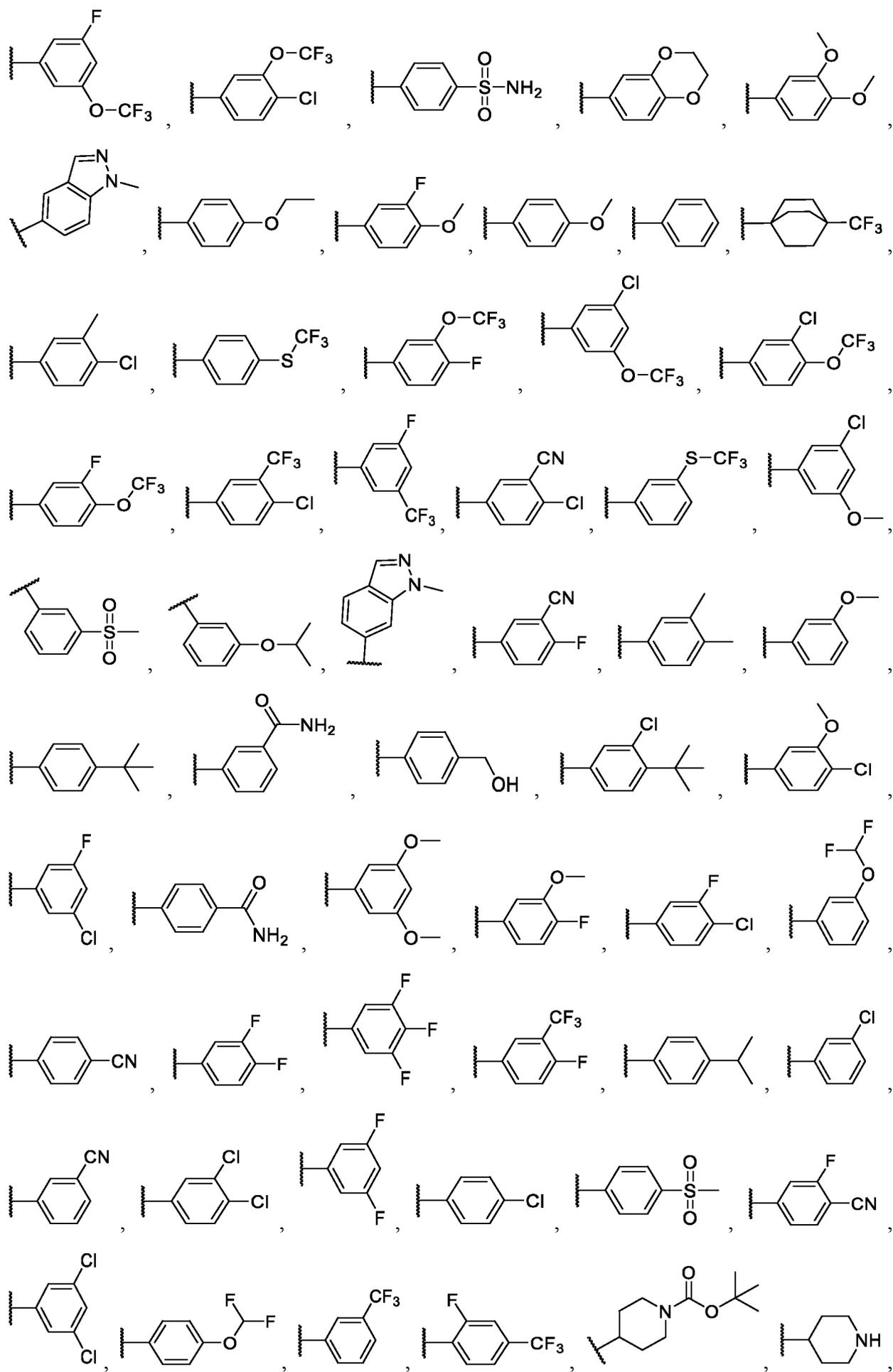
[00380] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из

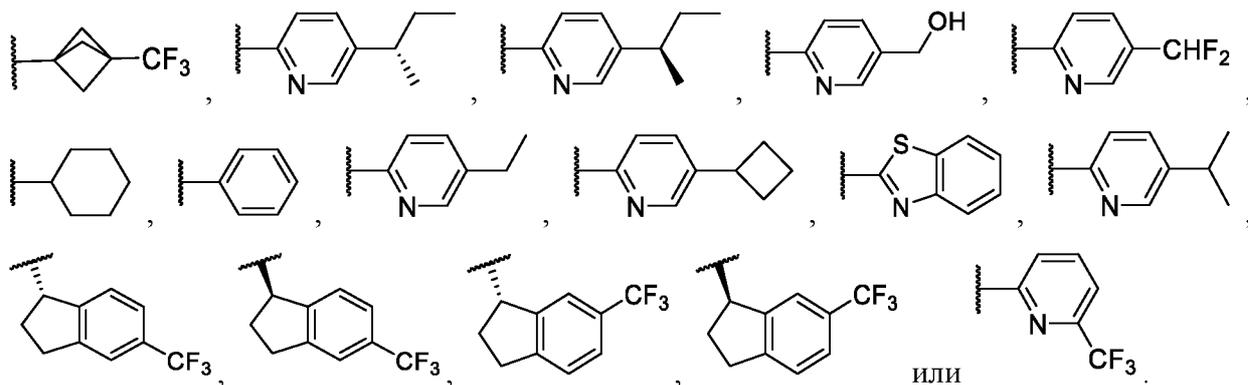


и R^1 , где каждый из R^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00381] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой

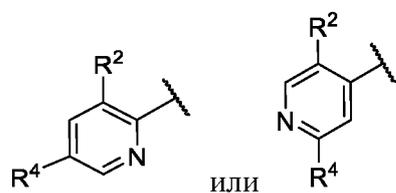




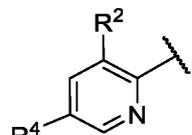


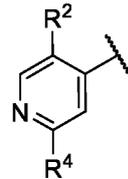
[00382] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из представленных в Таблице D, ниже.

[00383] Как определено в общих чертах выше, кольцо В представляет собой

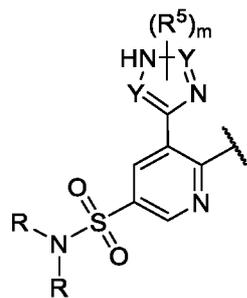


, где каждый из R^2 и R^4 имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00384] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^4 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

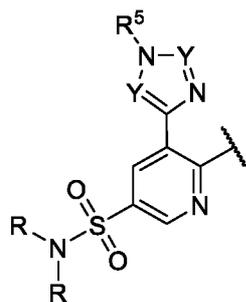
[00385] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^4 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00386] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

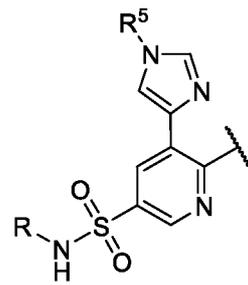


, где каждый из R , Y , m и R^5 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в

комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

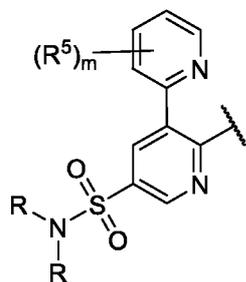


, где каждый из Y, R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В

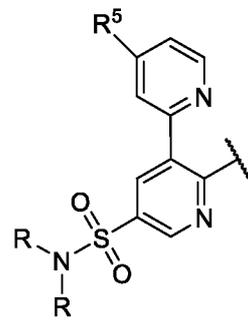


некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

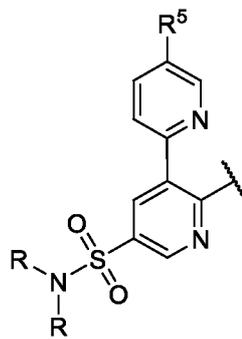
[00387] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



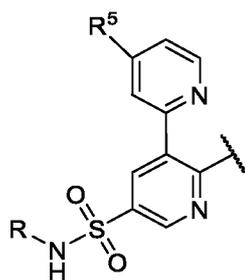
, где каждый из m, R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В



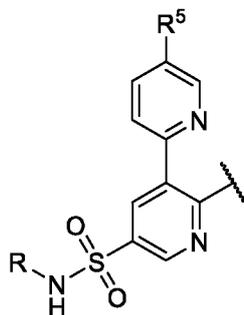
некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах



реализации, Кольцо В представляет собой _____, где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации,

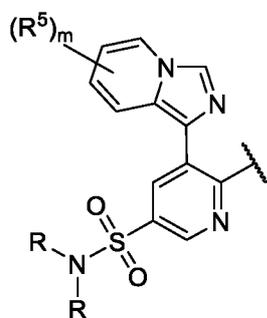


Кольцо В представляет собой _____, где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В

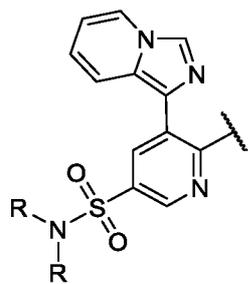


представляет собой _____, где каждый из R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

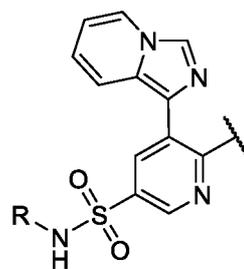
[00388] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



_____, где каждый из m, R и R⁵ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

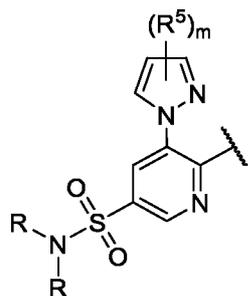


, где каждый R независимо является таким как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых

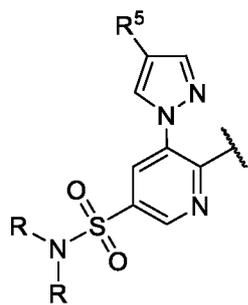


вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый R независимо является таким как определено выше и как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

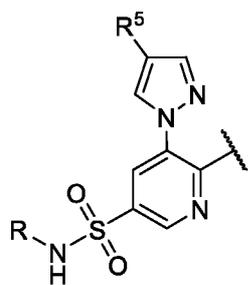
[00389] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



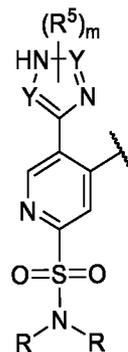
, где каждый из m, R и R⁵ является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



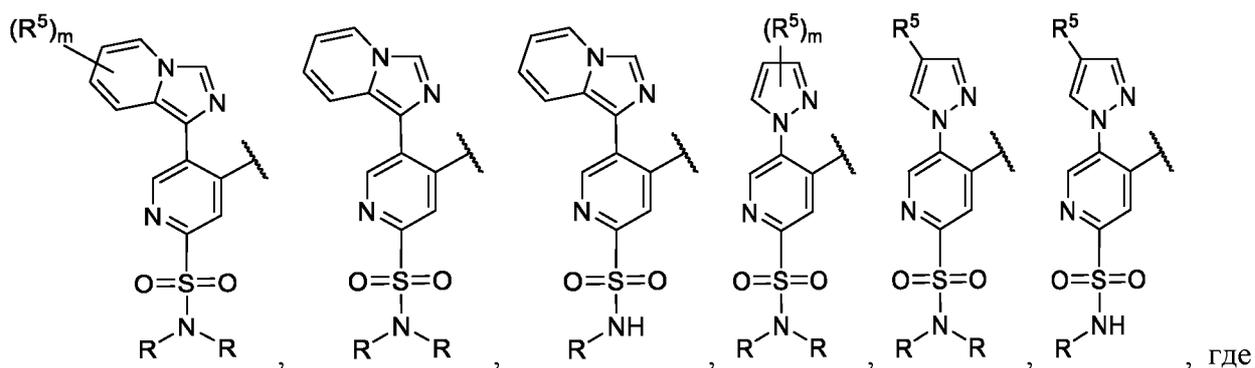
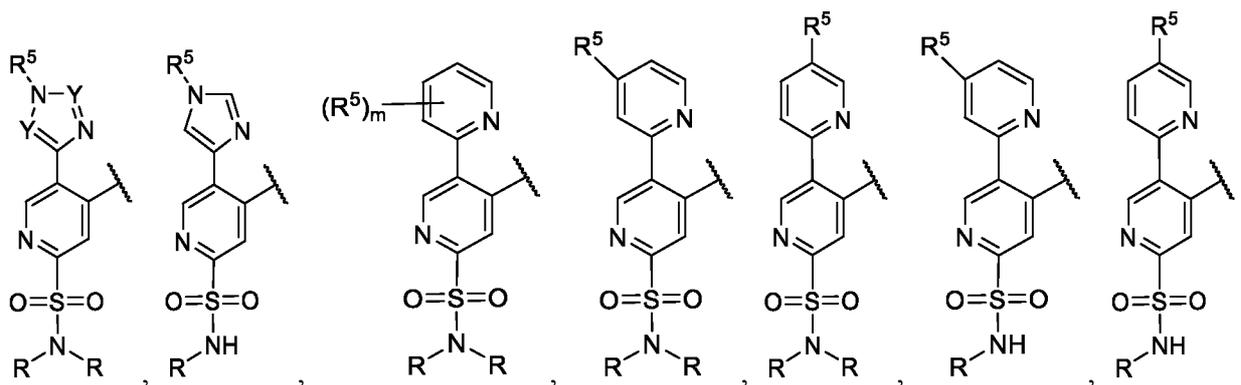
, где каждый из R и R⁵ является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



, где каждый из R и R⁵ является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.



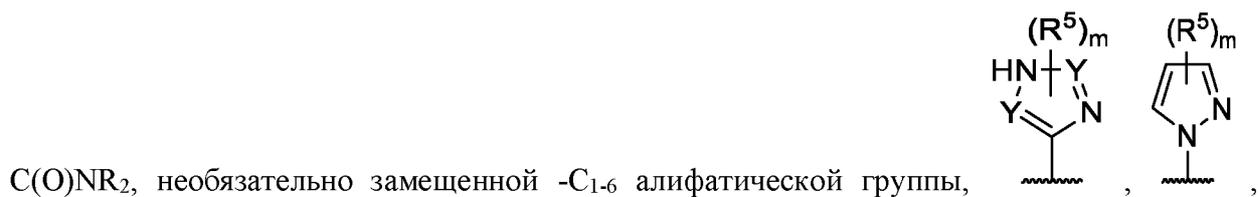
[00390] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



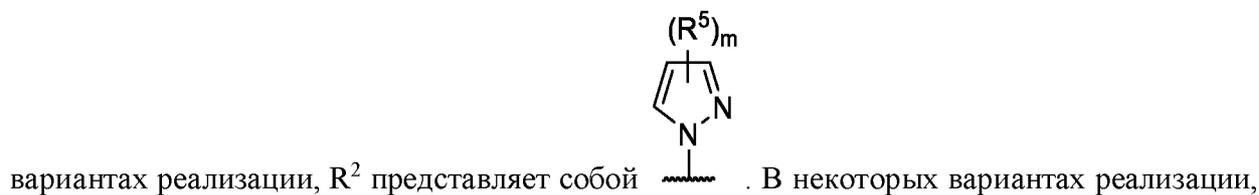
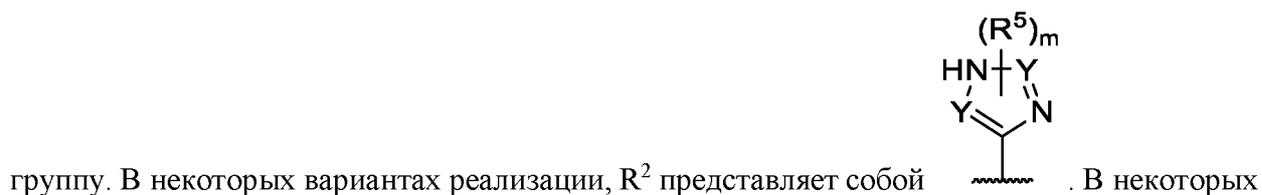
, где каждый из R, Y, m и R⁵ является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

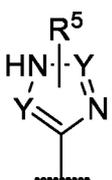
[00391] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В выбрано из представленных в Таблице D, ниже.

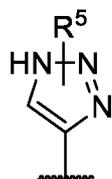
[00392] Как определено в общих чертах выше, каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-$

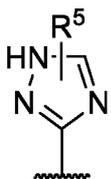


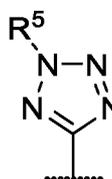
[00393] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую

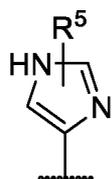
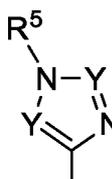


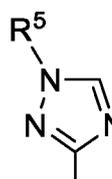
[00394] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В

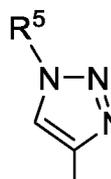
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

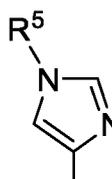
реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

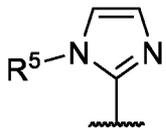
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

 . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В

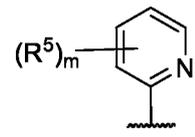
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

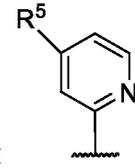


. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



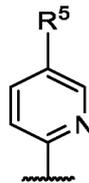
. В

некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



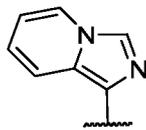
. В некоторых вариантах

реализации, R^2 представляет собой

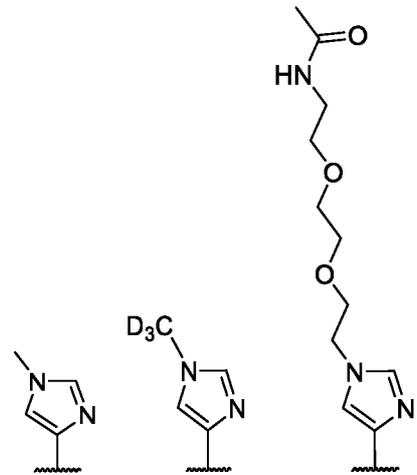
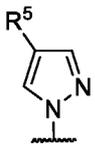


. В некоторых вариантах реализации, R^2

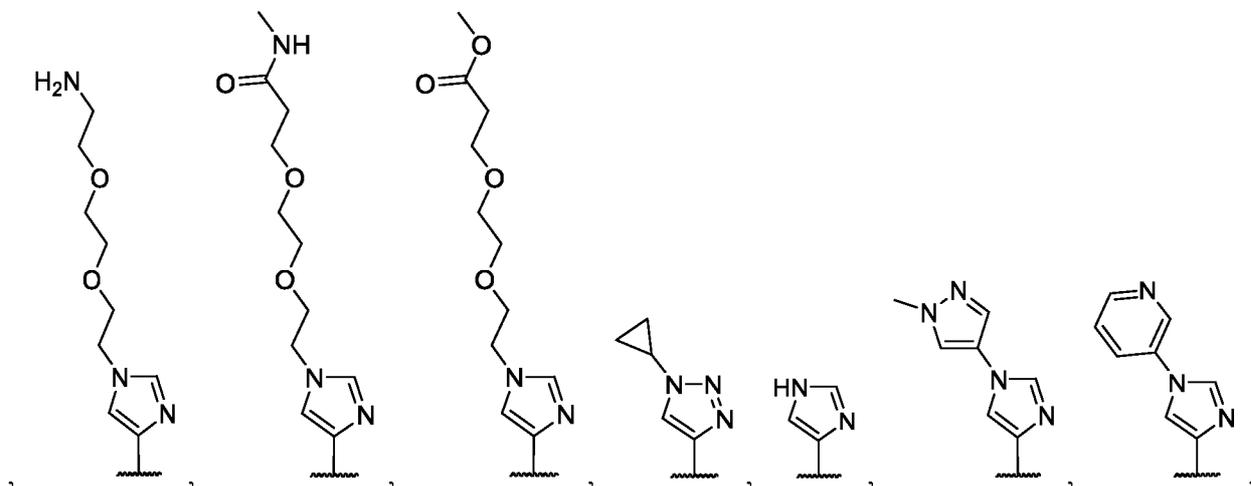
представляет собой

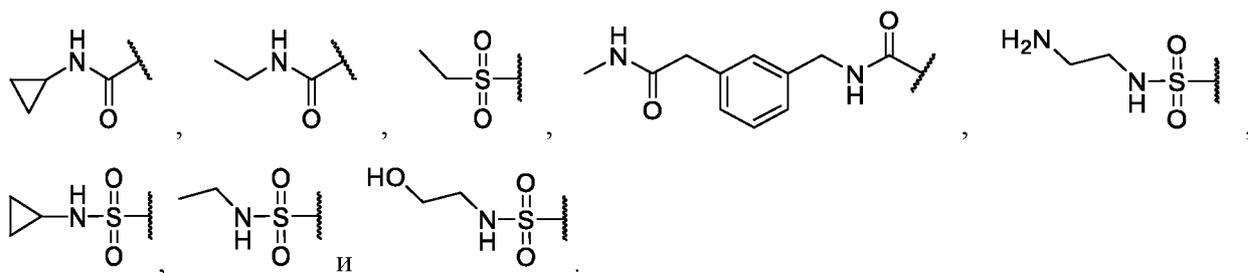


. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

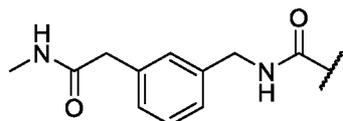
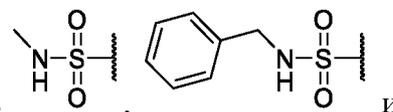


[00395] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из:





[00409] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из



[00410] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из представленных в Таблице D, ниже.

[00411] Как определено в общих чертах выше, R^5 представляет собой независимо R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где каждый R является таким как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00412] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой R.

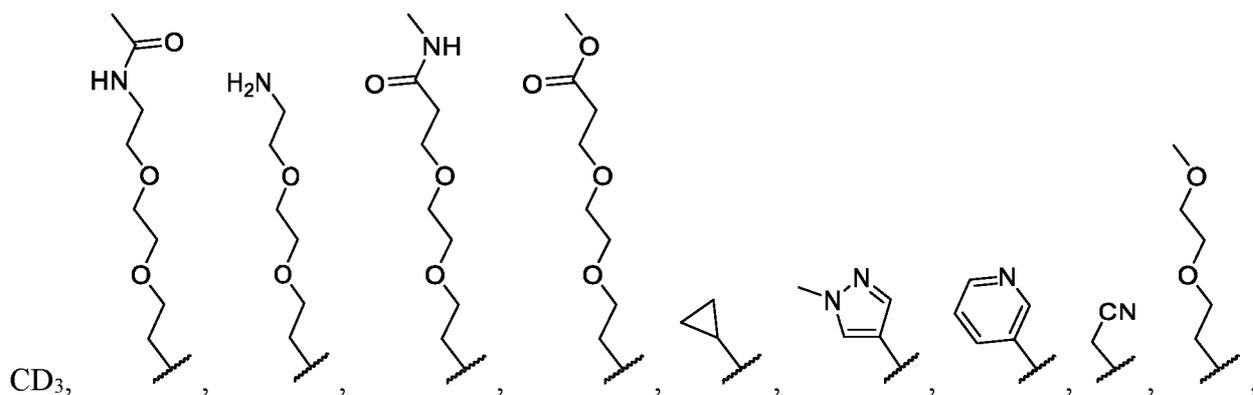
[00413] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -CN.

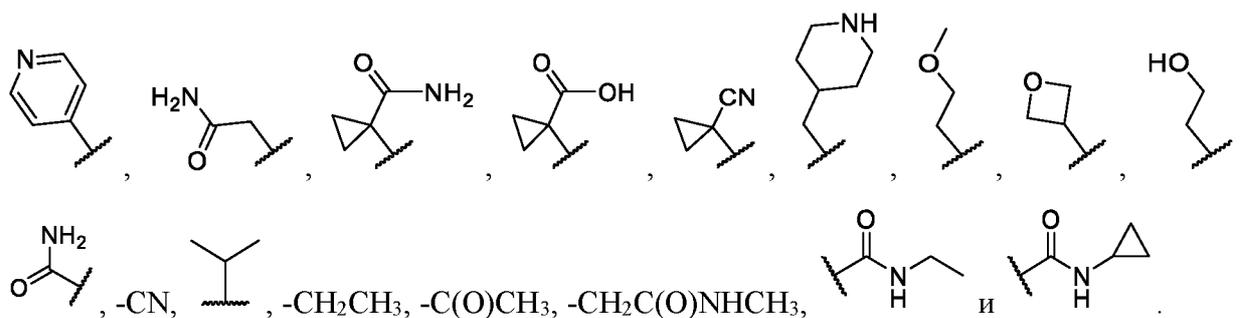
[00414] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)R.

[00415] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)NR₂.

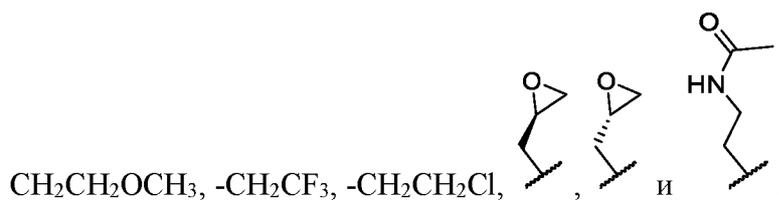
[00416] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00417] В некоторых вариантах реализации, каждый R^5 независимо выбран из: H, -CH₃, -





[00418] В некоторых вариантах реализации, каждый R^5 независимо выбран из: $-CH_3$, -



[00419] В некоторых вариантах реализации, R^5 выбран из представленных в Таблице D, ниже.

[00420] Как определено в общих чертах выше, каждый m независимо равен 0, 1 или 2.

[00421] В некоторых вариантах реализации, m равно 0. В некоторых вариантах реализации, m равно 1. В некоторых вариантах реализации, m равно 2.

[00422] В некоторых вариантах реализации, m выбран из представленных в Таблице D, ниже.

[00423] Как определено в общих чертах выше, каждый R независимо представляет собой H , необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00424] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой H .

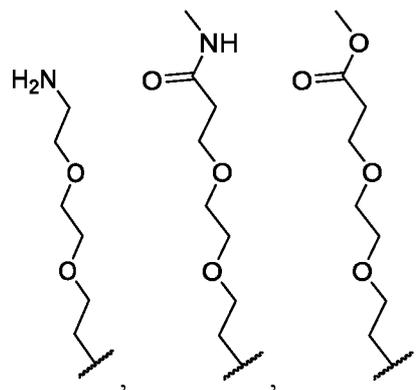
[00425] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации,

R представляет собой $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-\text{CHF}_2$.

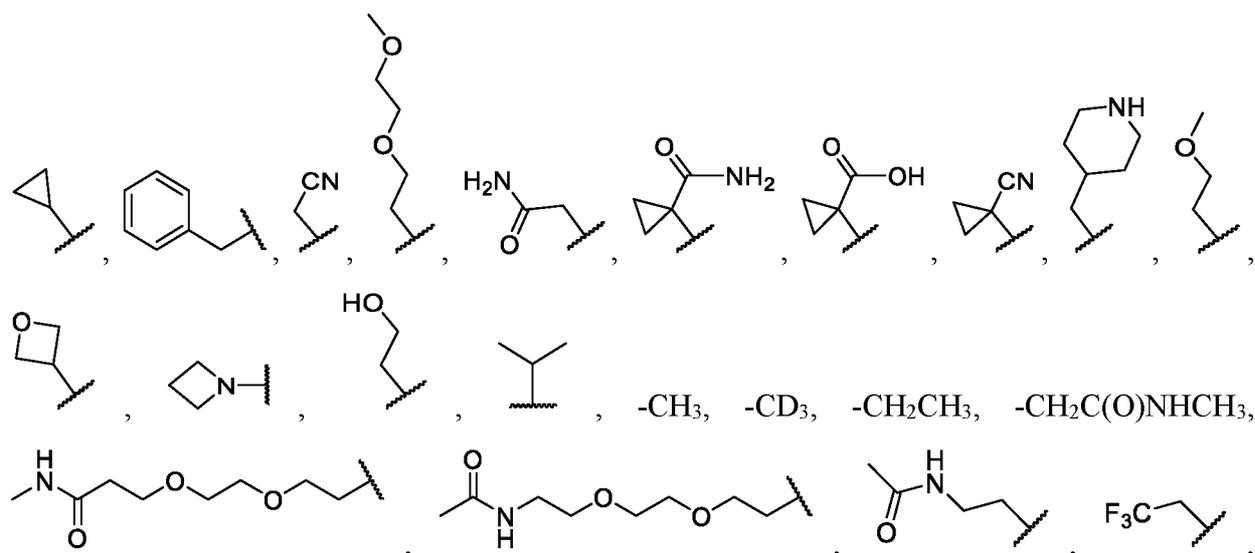
[00426] ВВ некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой, где $-\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой, где $-\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-\text{F}$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой, где $-\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-\text{F}$.

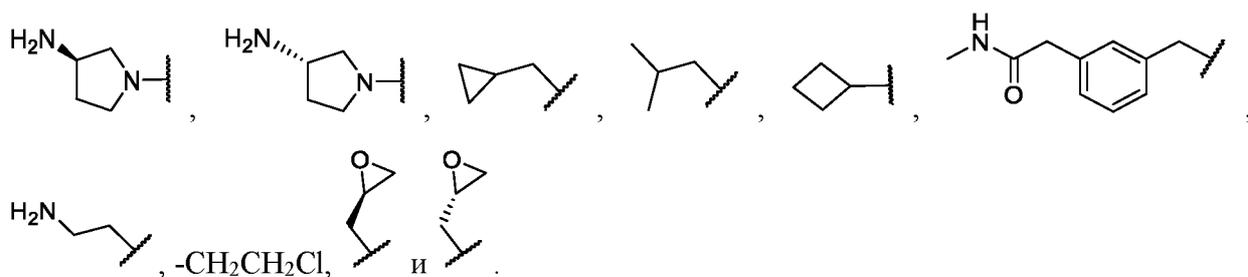
[00427] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, который замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой, где $-\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический

гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой, где $-C_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой, где $-C_{1-6}$ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F.



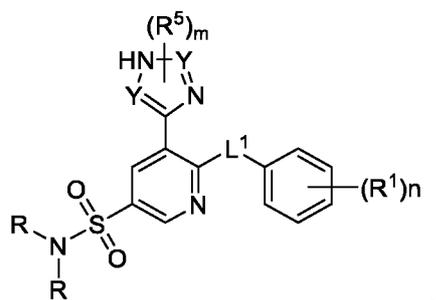
[00428] В некоторых вариантах реализации, R выбран из



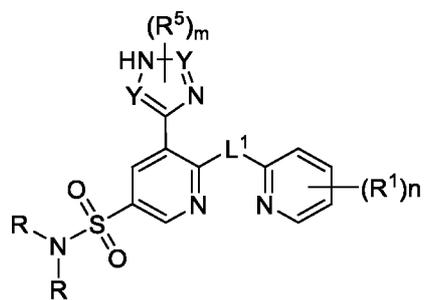


[00429] В некоторых вариантах реализации, R выбран из представленных в Таблице D, ниже.

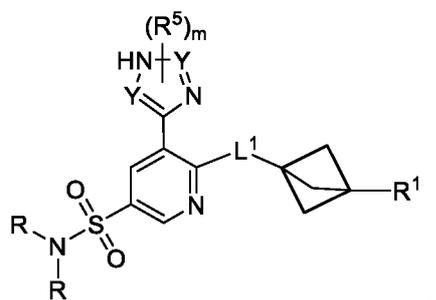
[00430] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



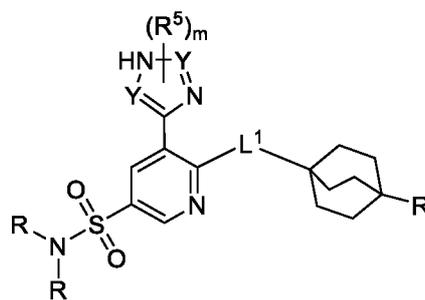
D-1



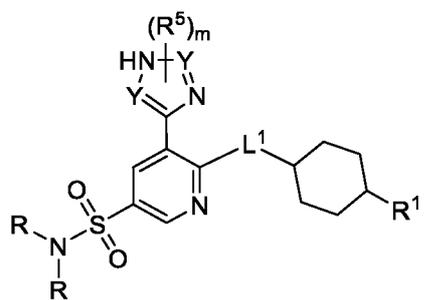
D-2



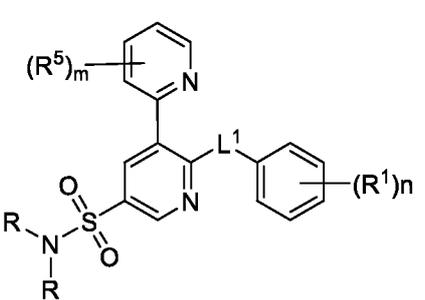
D-3



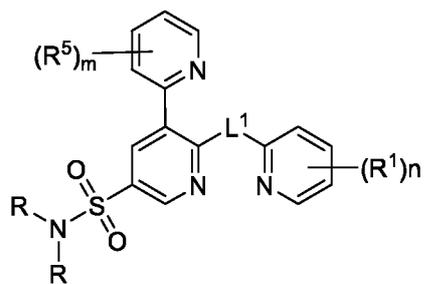
D-4



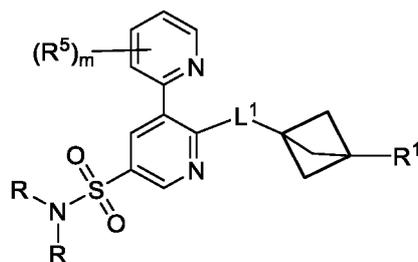
D-5



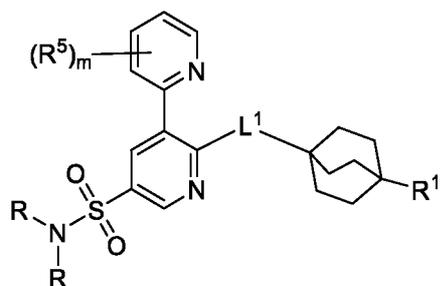
D-6



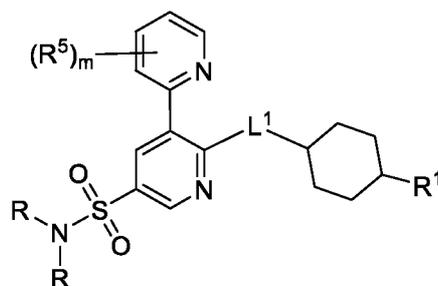
D-7



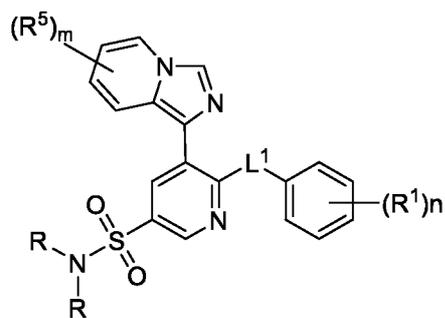
D-8



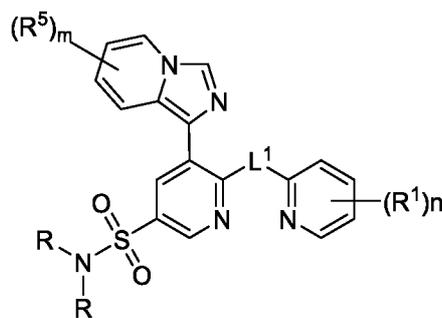
D-9



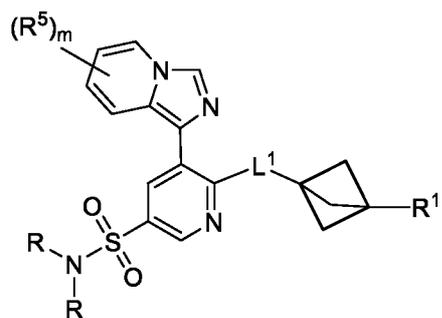
D-10



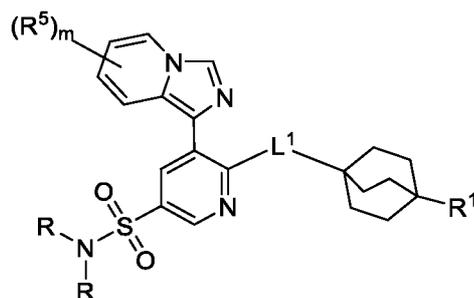
D-11



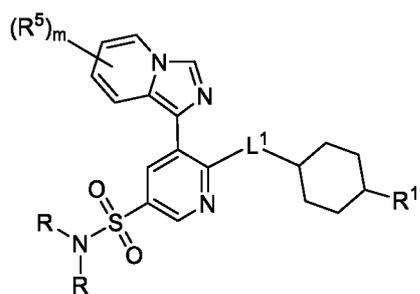
D-12



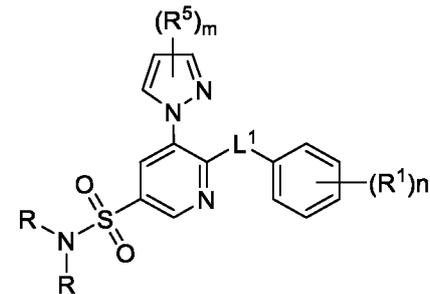
D-13



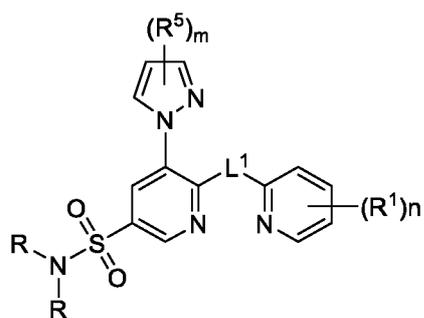
D-14



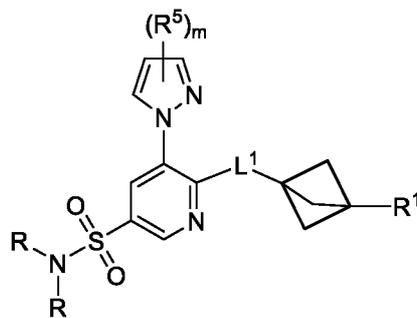
D-15



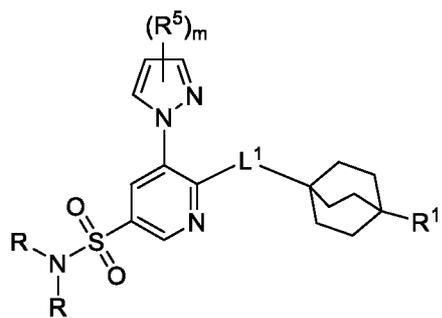
D-16



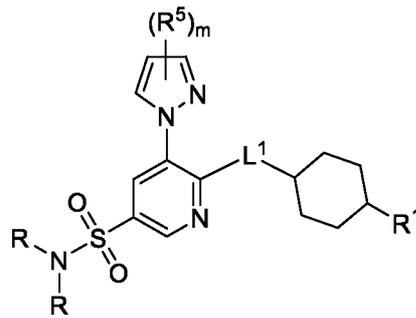
D-17



D-18



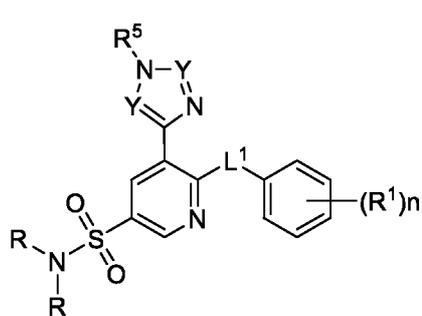
D-19



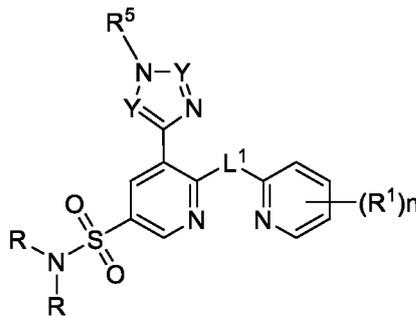
D-20

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, m, n и R⁵ независимо являются такими как определено выше и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул D и D-1 - D-85.

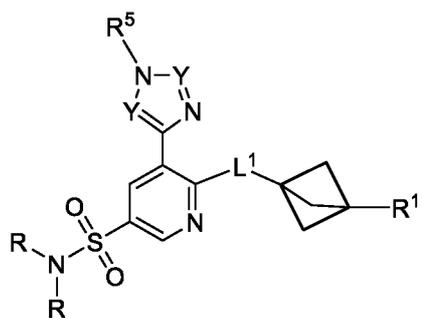
[00431] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



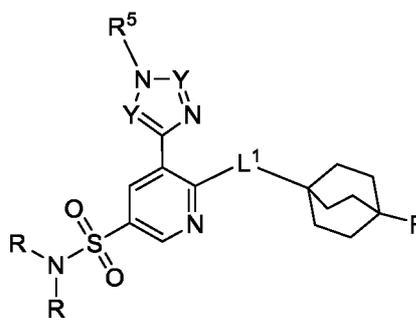
D-21



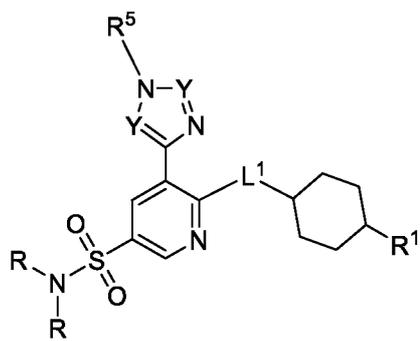
D-22



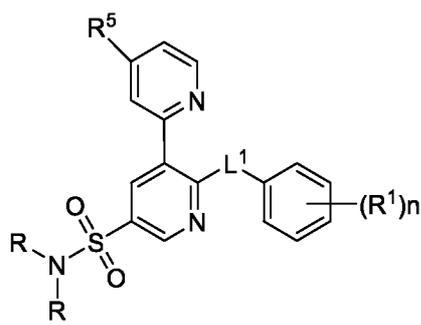
D-23



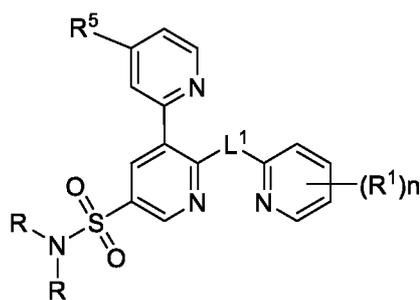
D-24



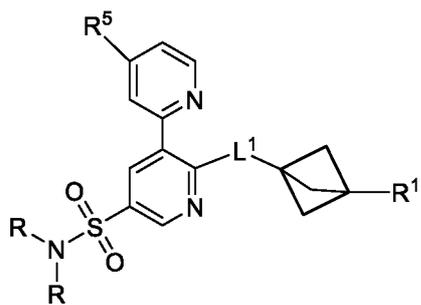
D-25



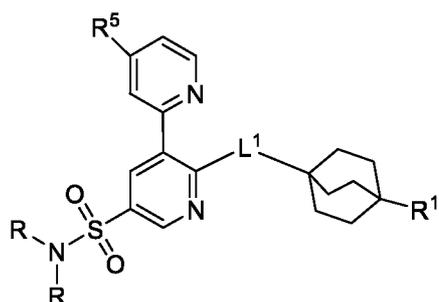
D-26



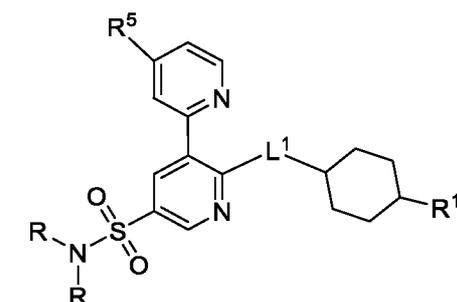
D-27



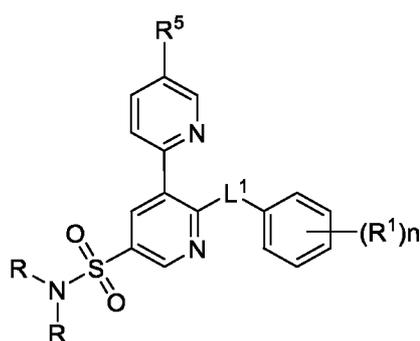
D-28



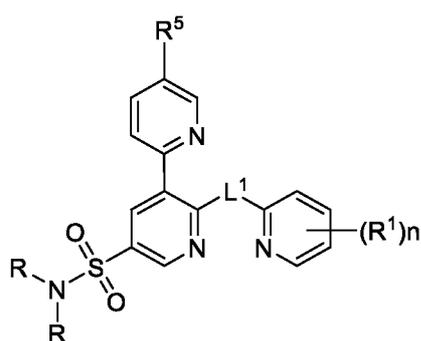
D-29



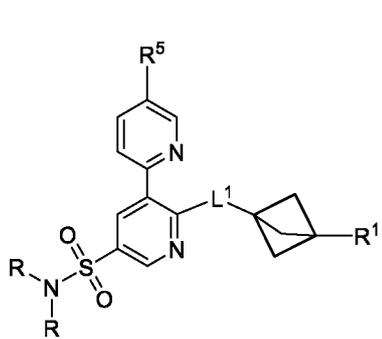
D-30



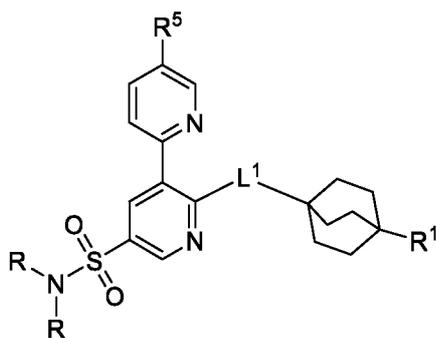
D-31



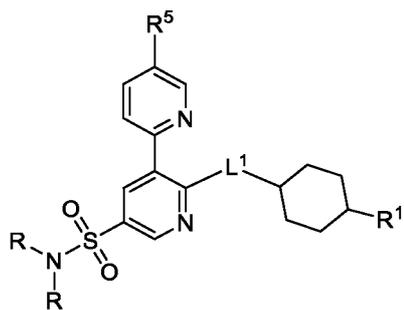
D-32



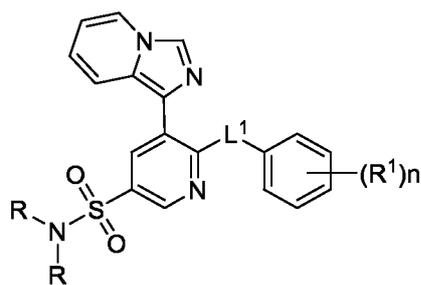
D-33



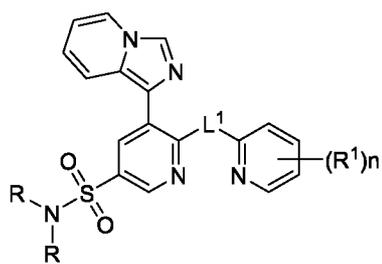
D-34



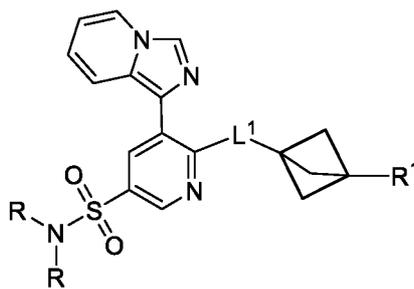
D-35



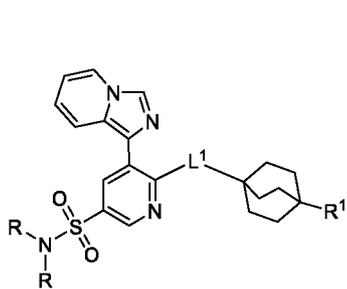
D-36



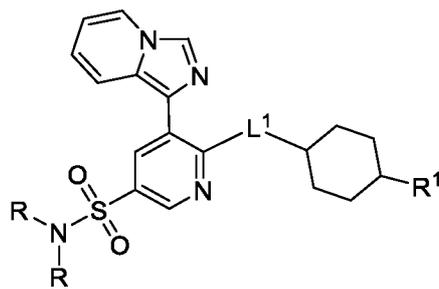
D-37



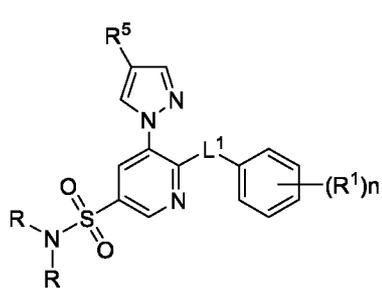
D-38



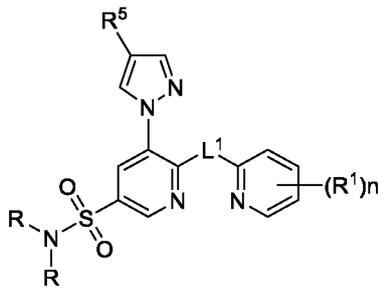
D-39



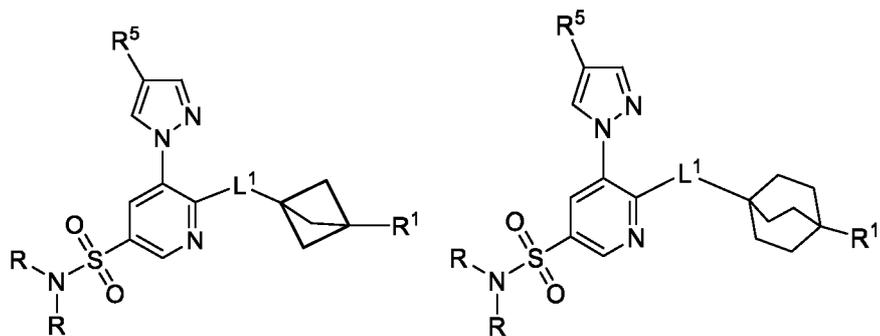
D-40



D-41

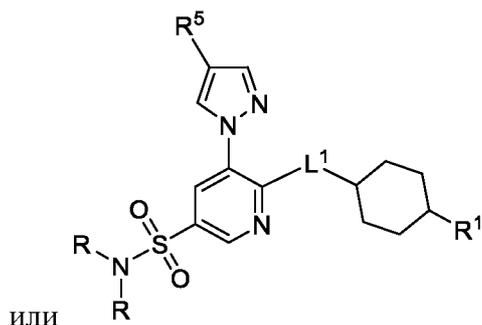


D-42



D-43

D-44

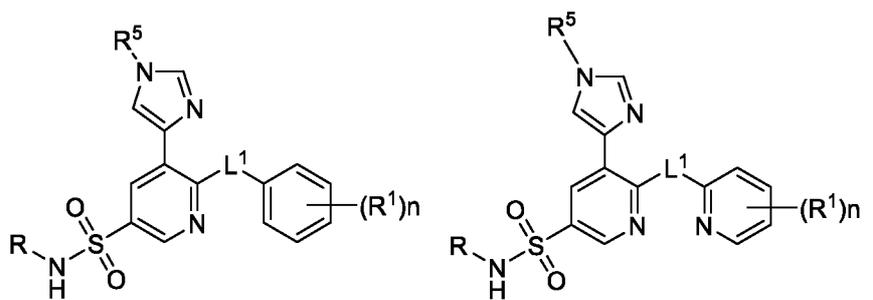


или

D-45

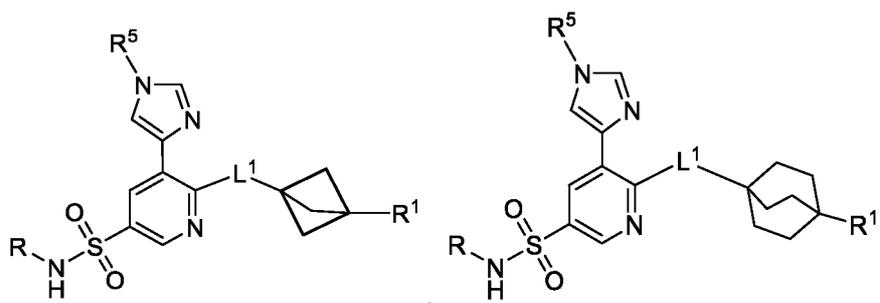
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, m, n и R⁵ независимо являются такими как определено выше и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул D и D-1 - D-85.

[00432] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



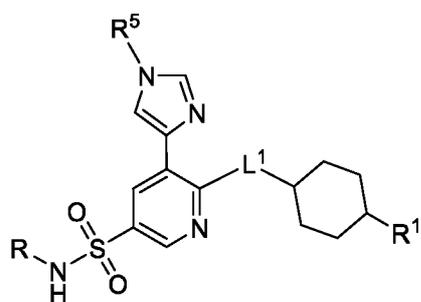
D-46

D-47

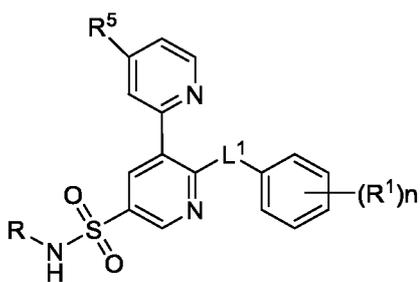


D-48

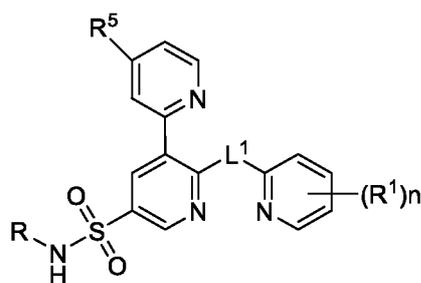
D-49



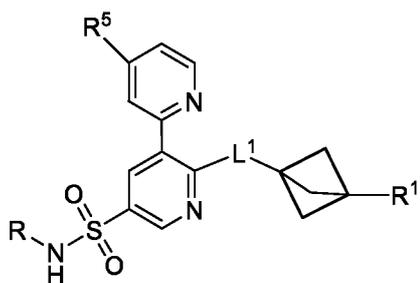
D-50



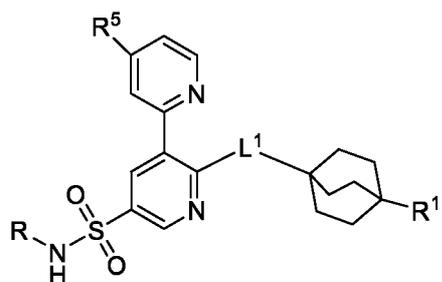
D-51



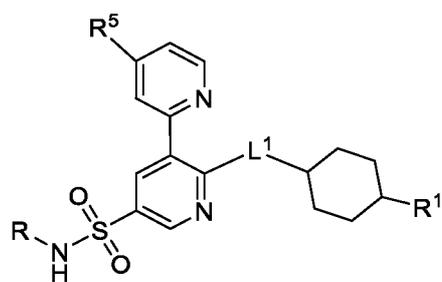
D-52



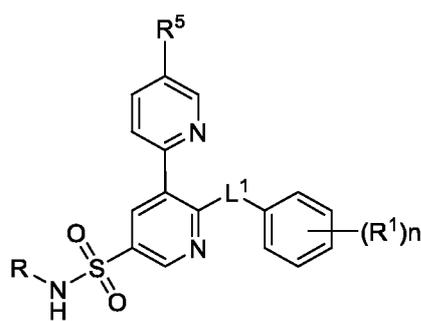
D-53



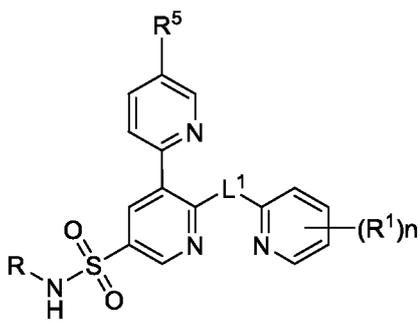
D-54



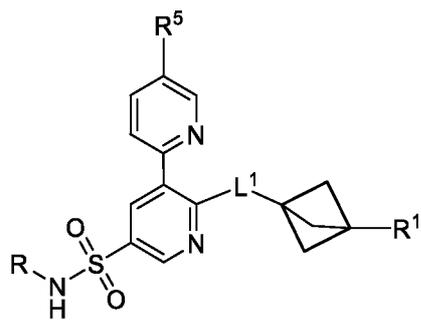
D-55



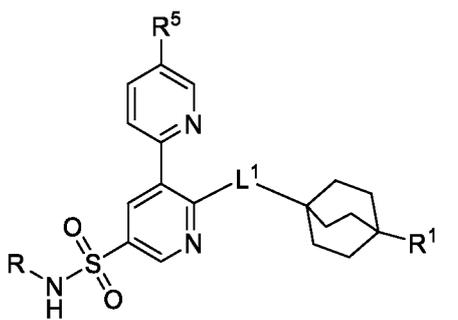
D-56



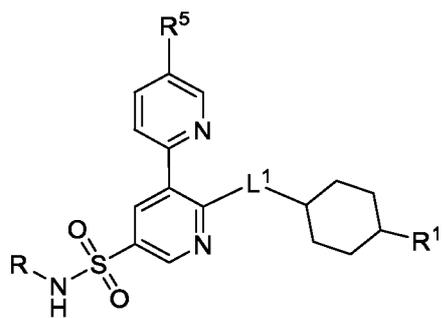
D-57



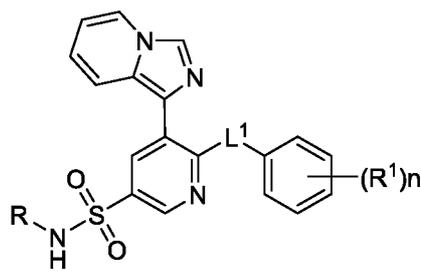
D-58



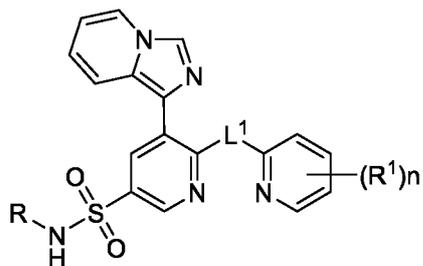
D-59



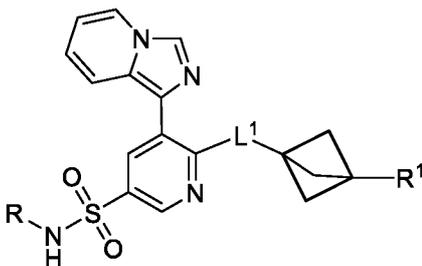
D-60



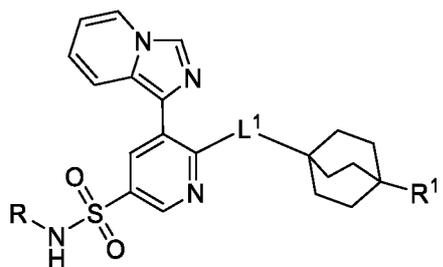
D-61



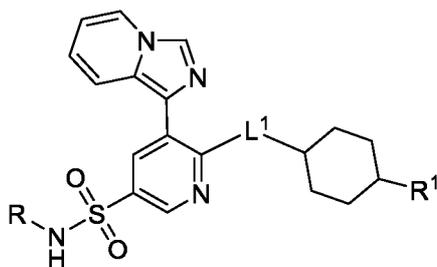
D-62



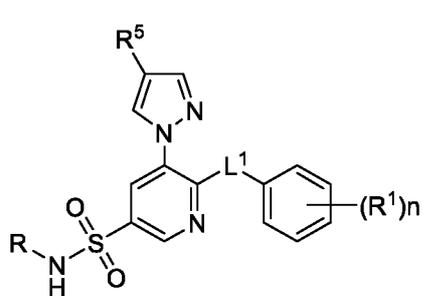
D-63



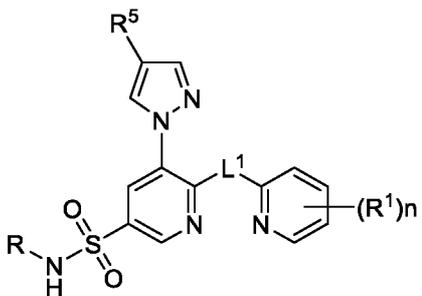
D-64



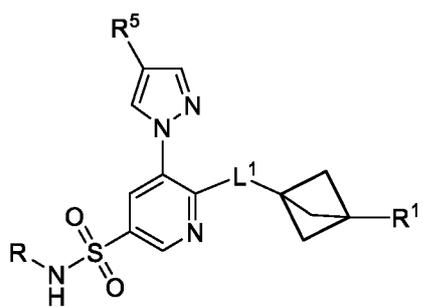
D-65



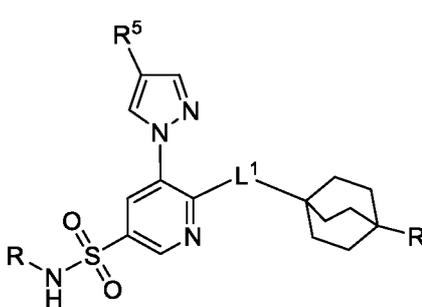
D-66



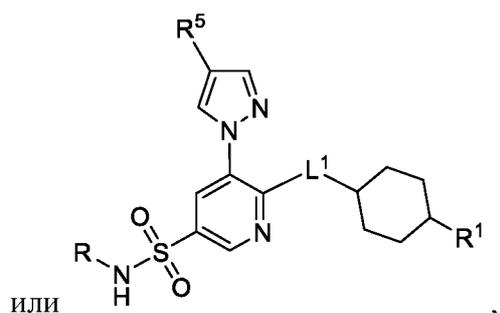
D-67



D-68

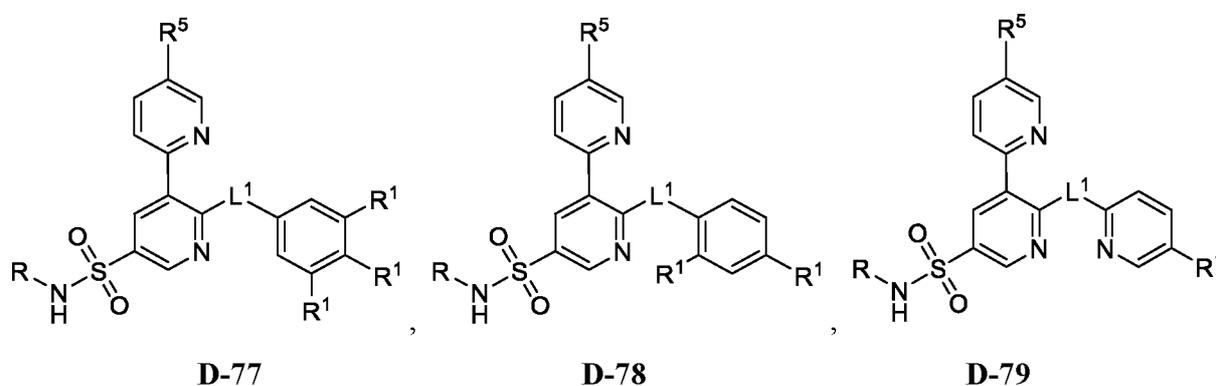
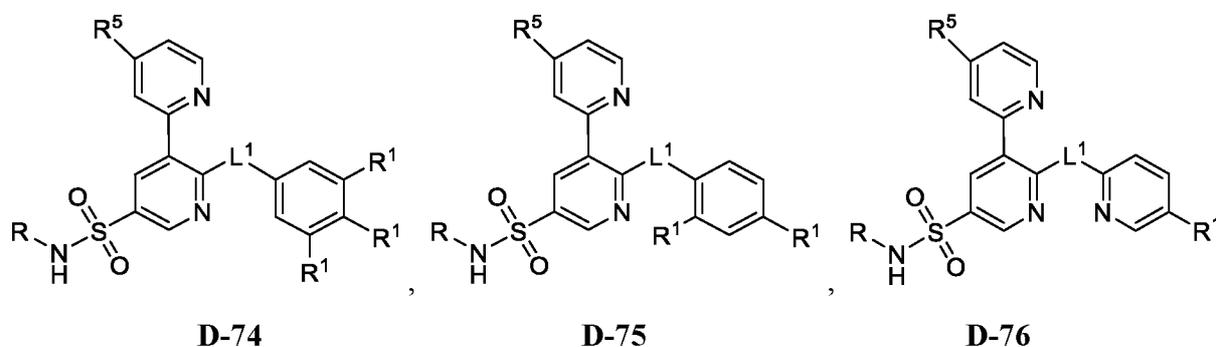
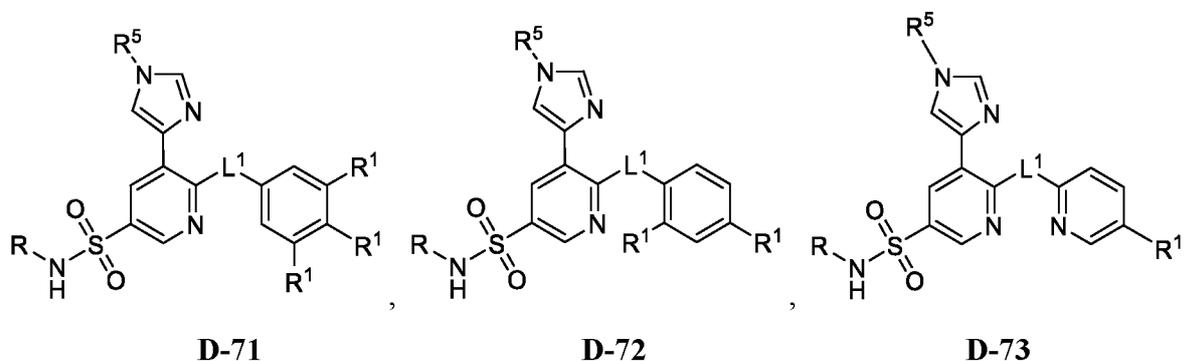


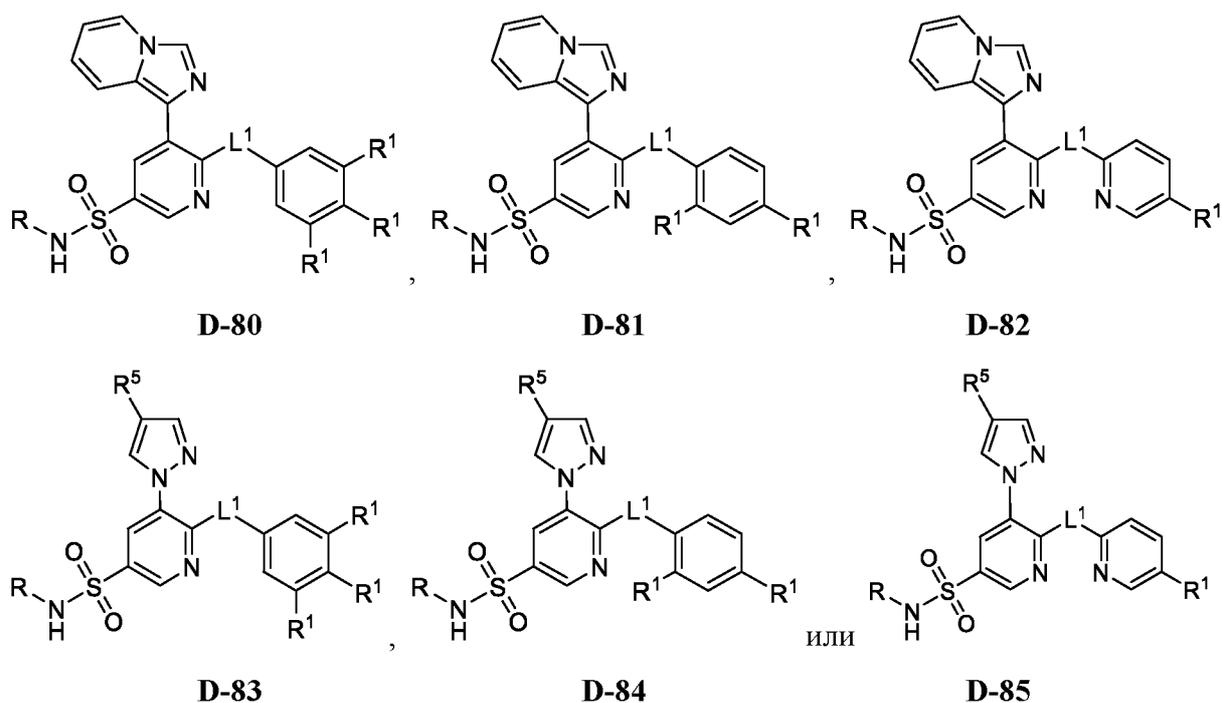
D-69



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, Y, L¹, n и R⁵ независимо являются такими как определено выше и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул D и D-1 - D-85.

[00433] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



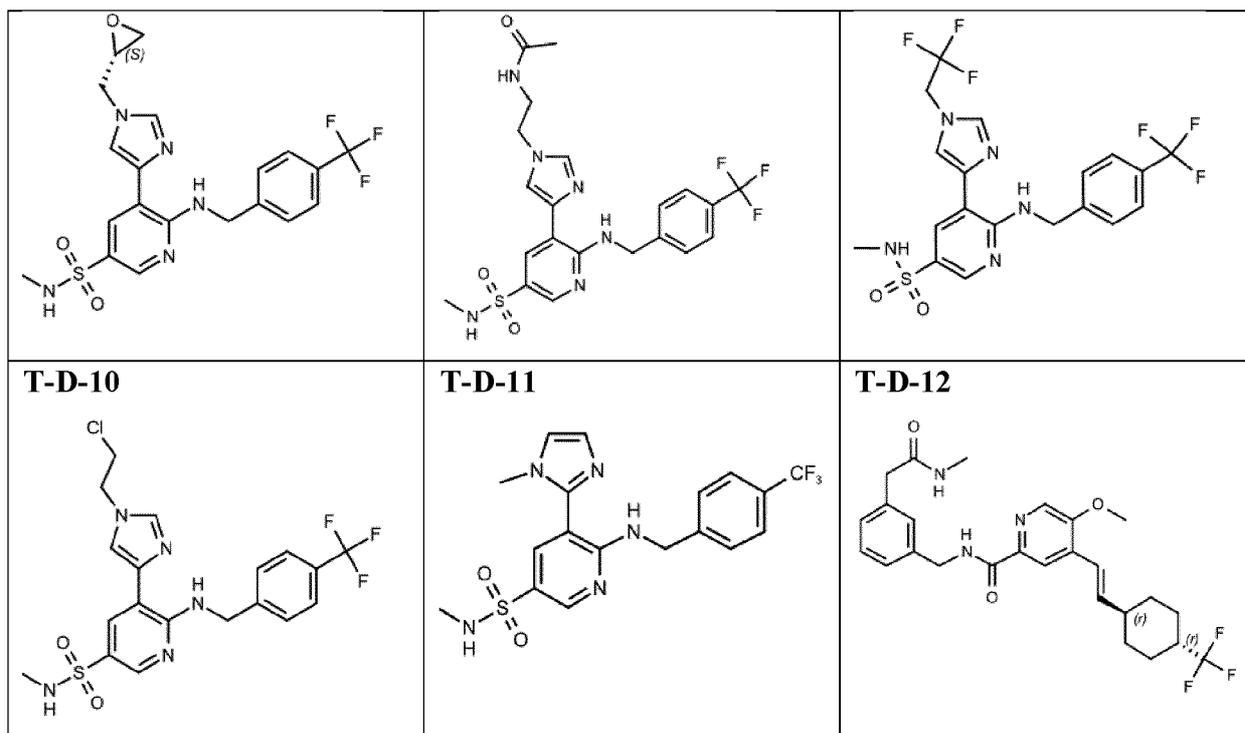


или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, L¹ и R⁵ независимо являются такими как определено выше и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул D и D-1 - D-85.

[00434] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из перечня, приведенного в **Таблице D** или его фармацевтически приемлемой соли.

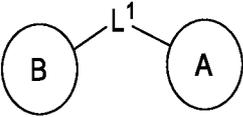
Таблица D. Примеры ингибиторов TEAD

T-D-1	T-D-2	T-D-3
T-D-4	T-D-5	T-D-6
T-D-7	T-D-8	T-D-9

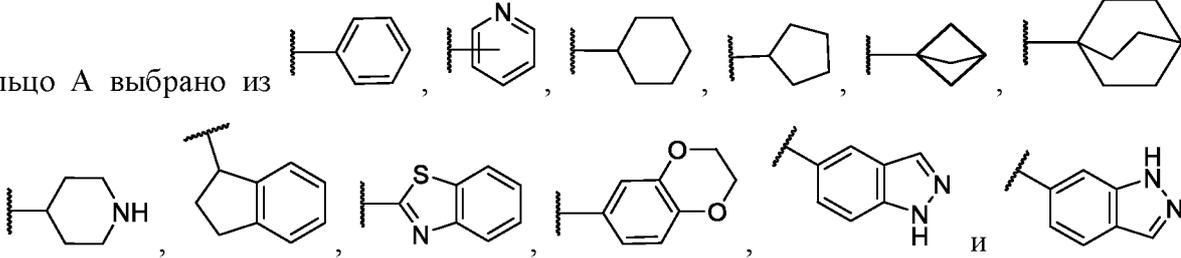


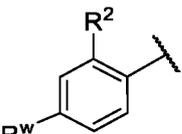
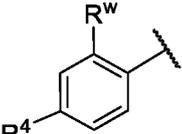
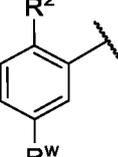
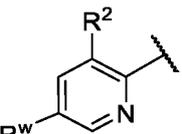
5. Ингибиторы TEAD Формул Е и Е-1 - Е-204

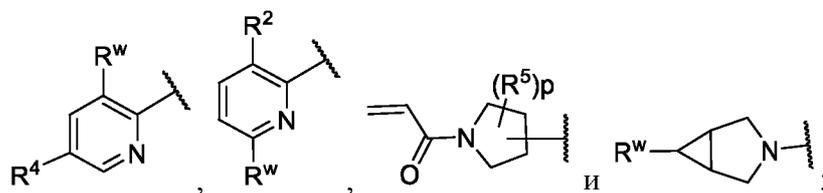
[00435] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой

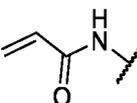
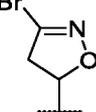
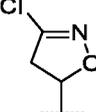
соединение **Формулы Е**: , или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;

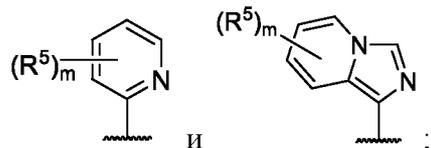
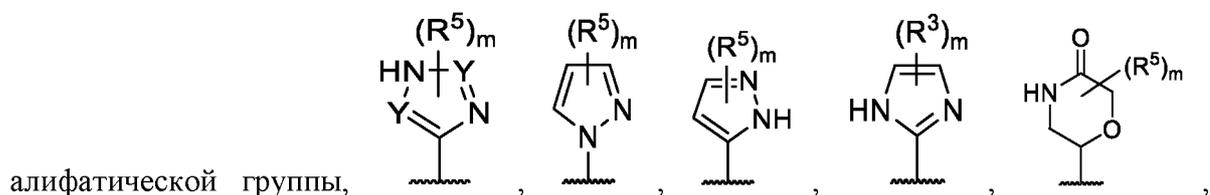
Кольцо А выбрано из ,
каждое из которых необязательно замещено;

Кольцо В выбрано из  ,  ,  ,  ,



каждый из R^w независимо выбран из  ,  и  ;

каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$



каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;

каждый R^3 независимо представляет собой H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^5 независимо представляет собой R , $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m представляет собой независимо 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H , необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00436] Как определено в общих чертах выше, L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$.

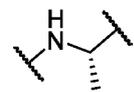
[00437] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой ковалентную связь.

[00438] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$.

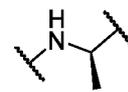
[00439] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$.

[00440] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-C(O)-$.

[00441] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой

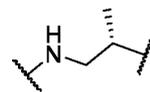


. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



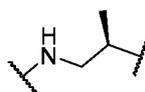
. В

некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой



. В некоторых

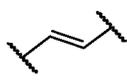
вариантах реализации, L^1 представляет собой



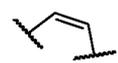
. В некоторых вариантах

реализации, L^1 представляет собой $-CH=CH-$. В некоторых вариантах реализации, L^1

представляет собой

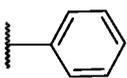
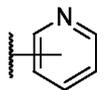


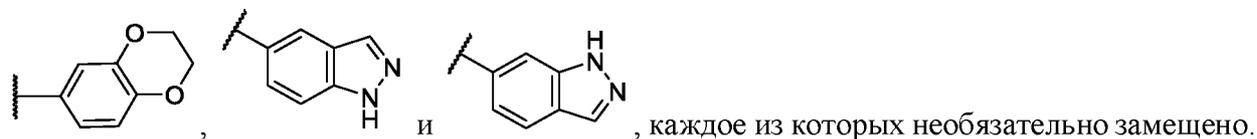
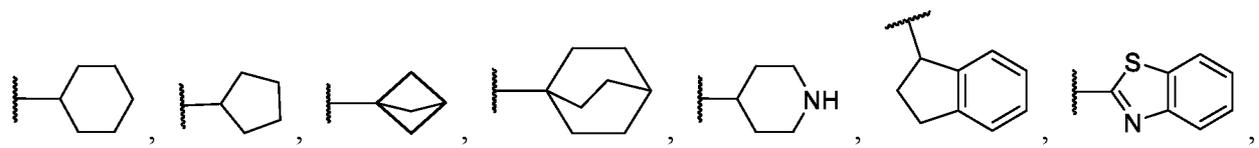
. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой

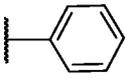


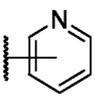
. В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой $-NH-C(O)-$.

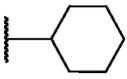
[00442] В некоторых вариантах реализации, L^1 выбран из представленных в Таблице E, ниже.

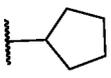
[00443] Как определено в целом выше, Кольцо А выбрано из  ,  ,

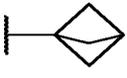


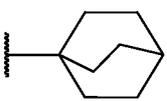
[00444] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

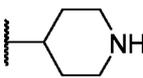
[00445] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

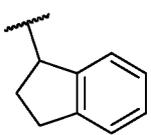
[00446] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

[00447] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

[00448] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

[00449] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

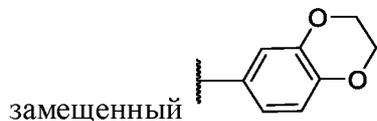
[00450] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

[00451] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенный  .

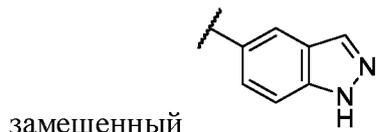
[00452] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



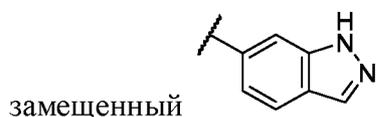
[00453] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно

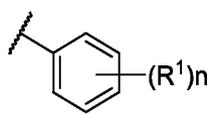


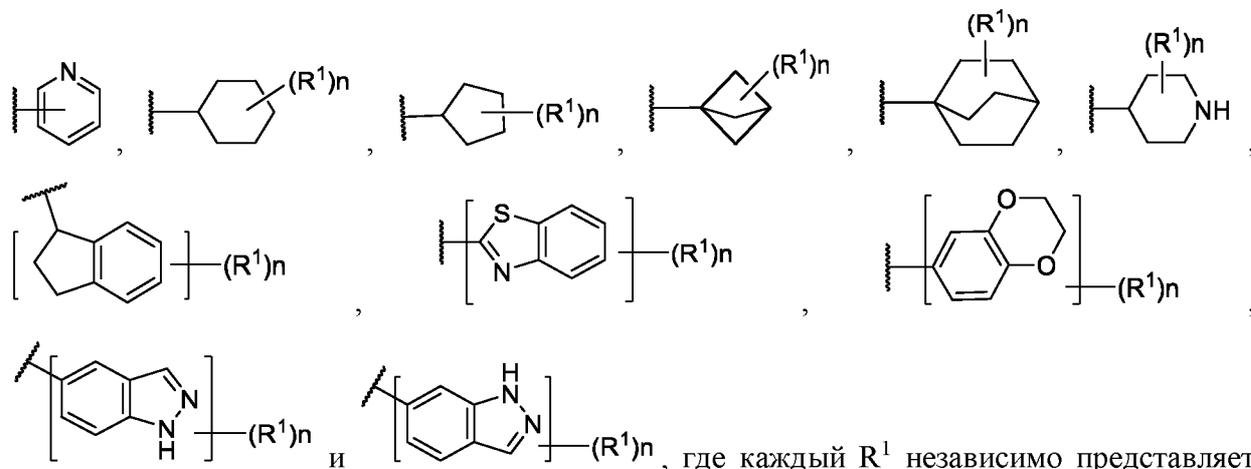
[00454] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00455] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно



[00456] В некоторых вариантах реализации, кольцо А выбрано из 



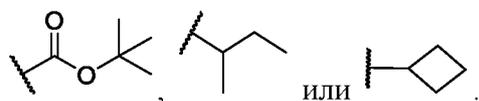
где каждый R^1 независимо представляет собой R, галоген, $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)_2NR_2$ или $-S(O)_2R$, и каждый n независимо равно 0, 1, 2 или 3, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

[00457] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации, R^1

представляет собой -SR. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -S(O)₂NR₂. В некоторых вариантах реализации, R¹ представляет собой -S(O)₂R.

[00458] В некоторых вариантах реализации, каждый R¹ независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу необязательно замещенную 1-6 галогенами, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, необязательно замещенный 1-6 атомами галогена, или 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный 1-6 галогенами.

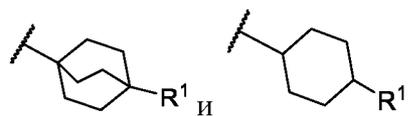
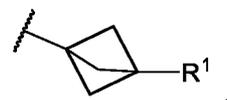
[00459] В некоторых вариантах реализации, каждый R¹ независимо представляет собой H, -CF₃, -C(O)NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -SCF₃, -Cl, -S(O)₂-NH₂, -OCH₂CH₃, -F, -C(O)NHCH₃, -CN, -S(O)₂-CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OH,

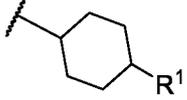


[00460] В некоторых вариантах реализации, каждый R¹ независимо выбран из представленных в Таблице E, ниже.

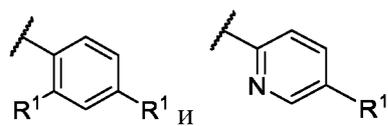
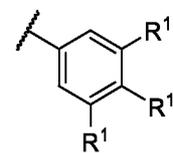
[00461] В некоторых вариантах реализации, n равно 0. В некоторых вариантах реализации, n равно 1. В некоторых вариантах реализации, n равно 2. В некоторых вариантах реализации, n равно 3.

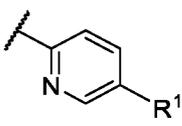
[00462] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из

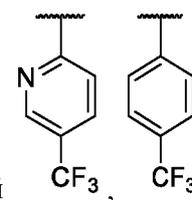


и  , где каждый из R¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

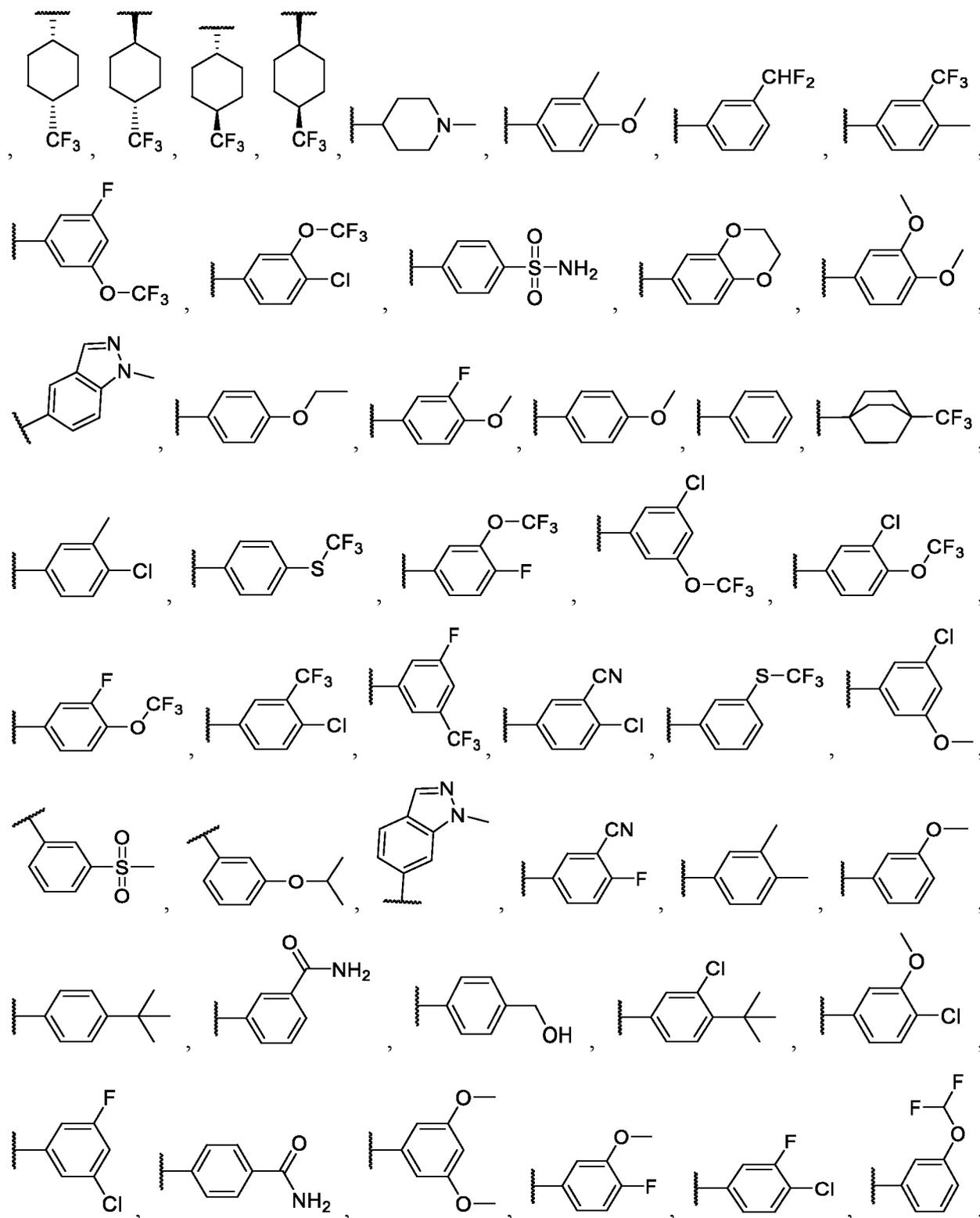
[00463] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из

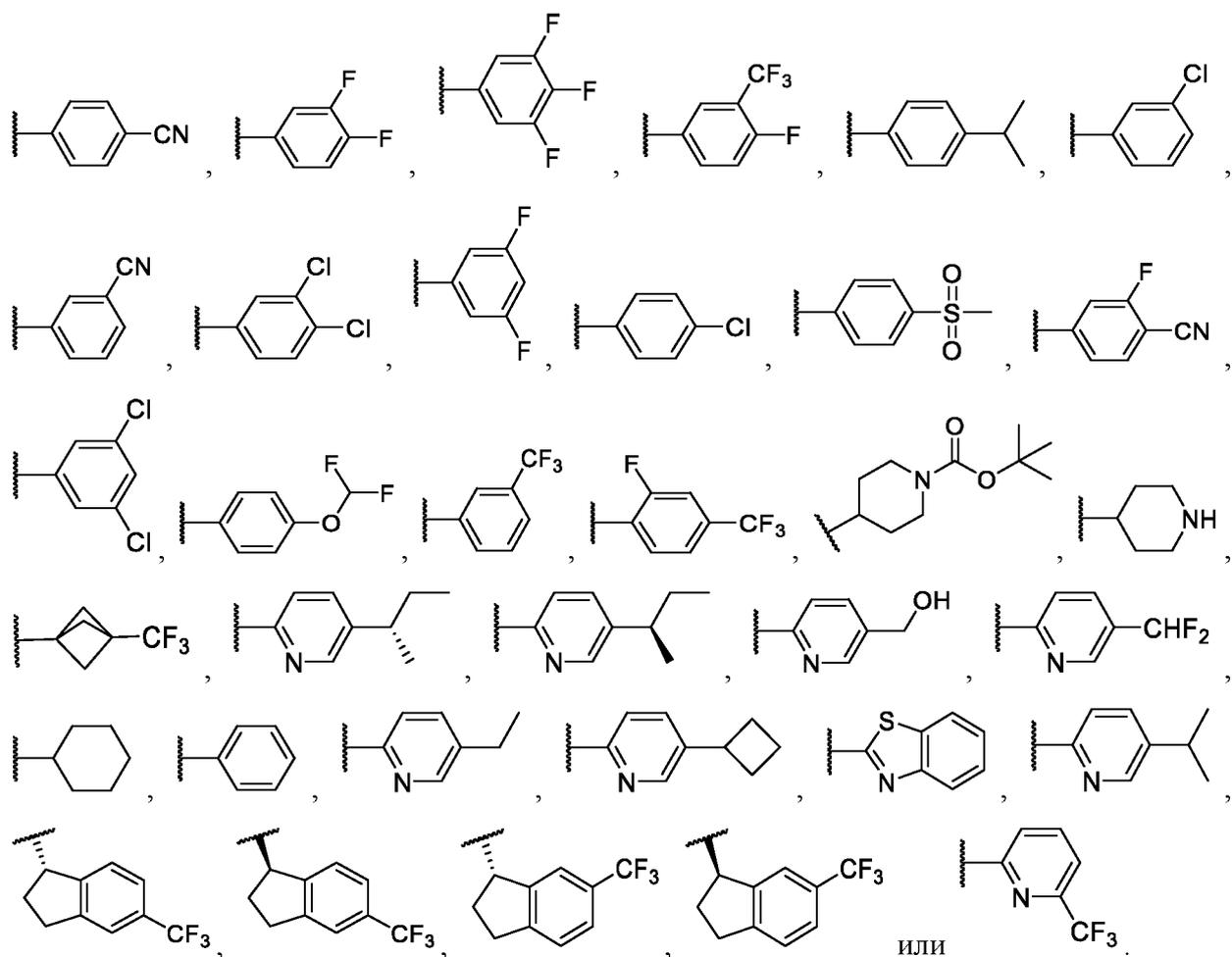


и  , где каждый из R¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

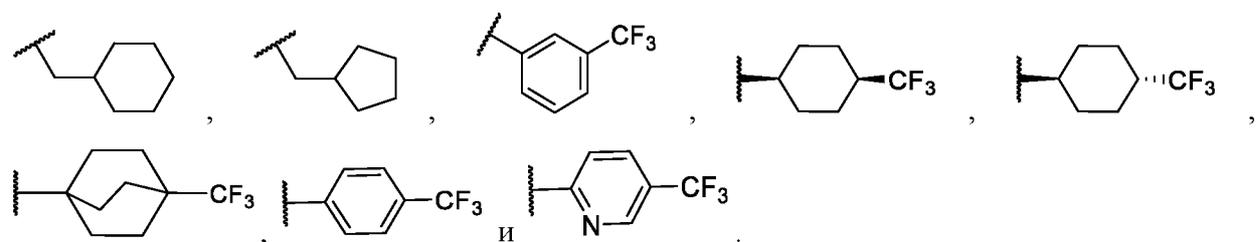


[00464] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой



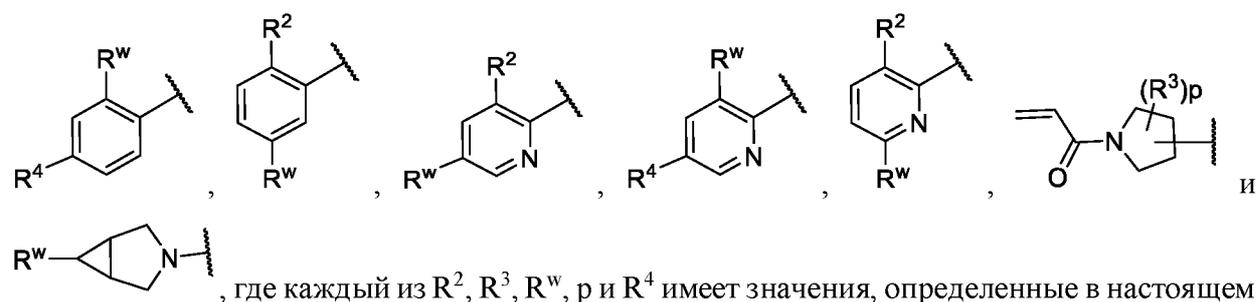


[00465] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из ,



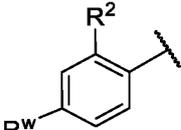
[00466] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А выбрано из представленных в Таблице Е, ниже.

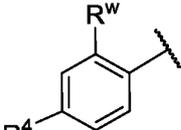
[00467] Как определено в общих чертах выше, Кольцо В выбрано из ,

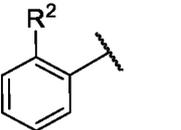


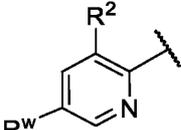
, где каждый из R^2 , R^3 , R^w , p и R^4 имеет значения, определенные в настоящем

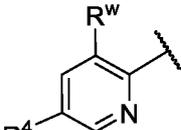
документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

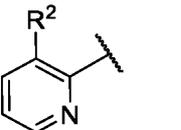
[00468] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00469] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^4 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

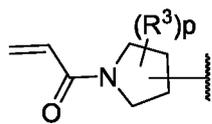
[00470] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00471] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

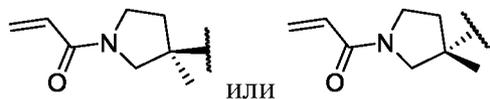
[00472] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^4 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00473] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый из R^2 и R^w является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

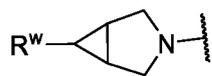
[00474] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



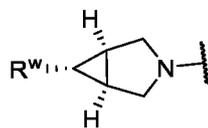
, где каждый из R^3 и p является таким, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой



[00475] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

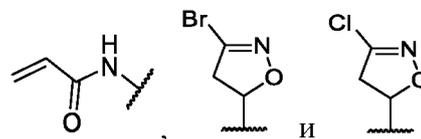


, где R^w является таким как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах

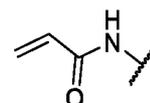


реализации, Кольцо В представляет собой , где каждый R^w независимо является таким как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

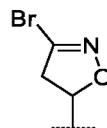
[00476] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В выбрано из представленных в Таблице Е, ниже.



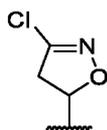
[00477] Как в целом определено выше, R^w выбран из



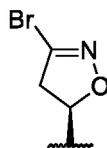
[00478] В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой . В



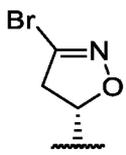
некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой . В некоторых вариантах



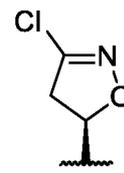
реализации, R^w представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^w



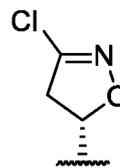
представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой



. В некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой



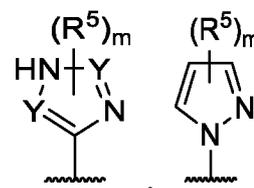
. В



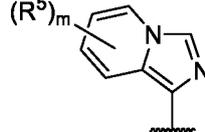
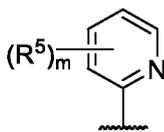
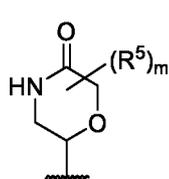
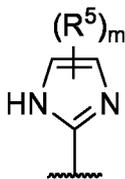
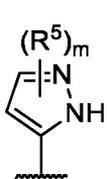
некоторых вариантах реализации, R^w представляет собой

[00479] В некоторых вариантах реализации, R^w выбран из представленных в Таблице E, ниже.

[00480] Как определено в общих чертах выше, каждый R^2 независимо выбран из -OR, -

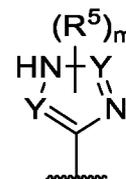


$C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$ алифатической группы,

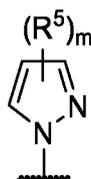


и , где каждый из Y, m и R^5 является таким, как определено в настоящем документе и как описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

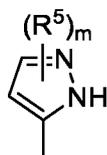
[00481] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой -OR. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую



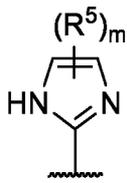
группу. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



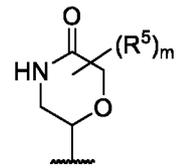
вариантах реализации, R^2 представляет собой



R^2 представляет собой . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

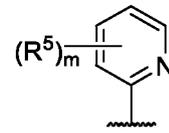


. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



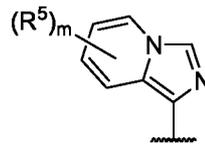
. В

некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

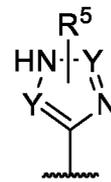


. В некоторых

вариантах реализации, R^2 представляет собой

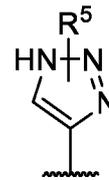


[00482] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



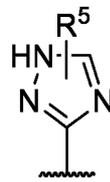
. В

некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой



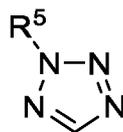
. В некоторых вариантах

реализации, R^2 представляет собой

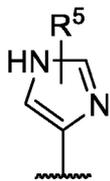


. В некоторых вариантах реализации, R^2

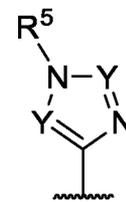
представляет собой



. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

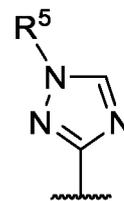


. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

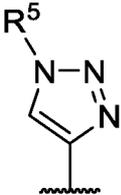


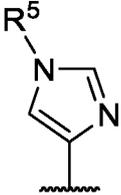
. В

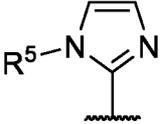
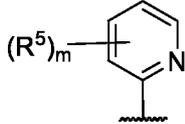
некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

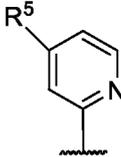


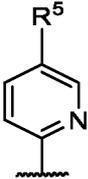
. В некоторых вариантах

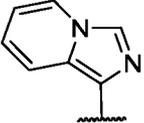
реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

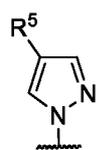
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой

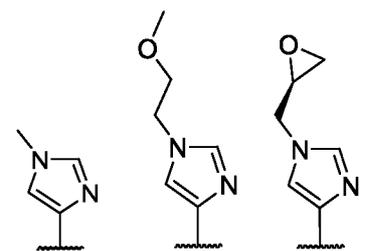
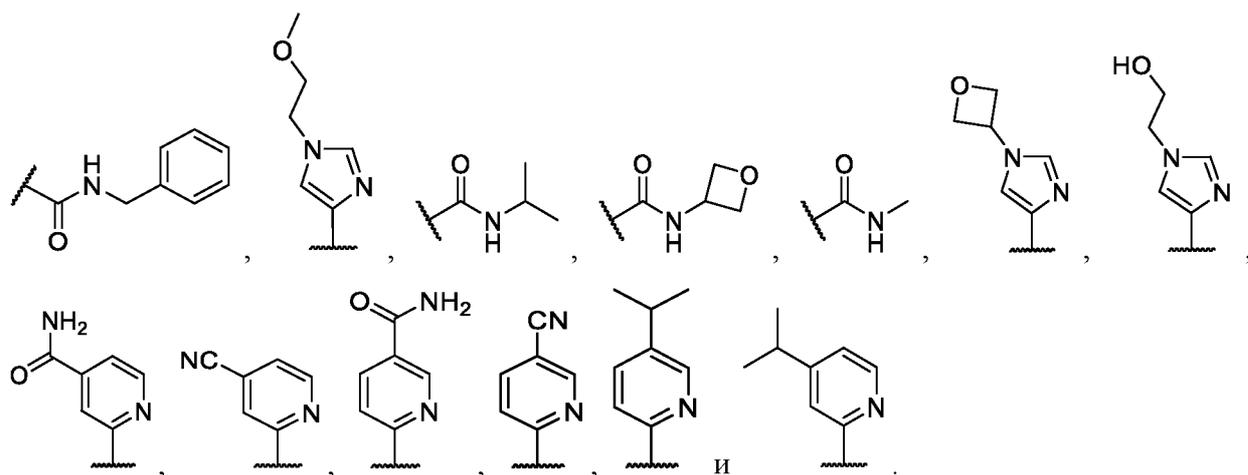
 . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В

некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

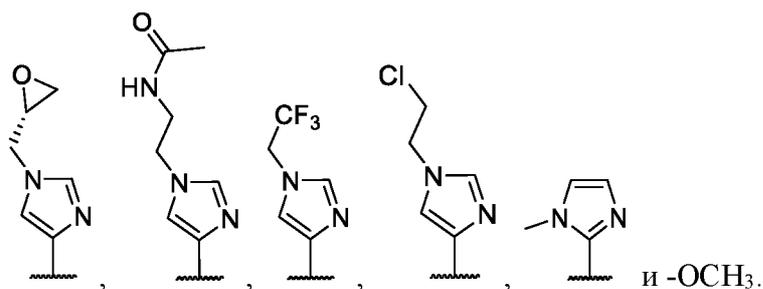
реализации, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2

представляет собой  . В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой





[00484] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из



[00485] В некоторых вариантах реализации, R^2 выбран из представленных в Таблице Е, ниже.

[00486] Как определено выше, каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 .

[00487] В некоторых вариантах Y представляет собой N. В некоторых вариантах реализации, Y представляет собой CR^5 . В некоторых вариантах реализации, Y представляет собой CH.

[00488] В некоторых вариантах реализации, оба Y представляют собой N. В некоторых вариантах реализации, оба Y представляют собой CR^5 . В некоторых вариантах реализации, один Y представляет собой N, а другой Y представляет собой CR^5 . В некоторых вариантах реализации, оба Y представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации, один Y представляет собой N, а другой Y представляет собой CH.

[00489] В некоторых вариантах реализации, Y выбран из представленных в Таблице Е, ниже.

[00490] Как определено в общих чертах выше, R^3 представляет собой независимо -H, -C(O)R или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, где R имеет значение,

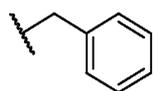
определенное в настоящем документе и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

[00491] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой H.

[00492] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой $-C(O)R$.

[00493] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[00494] В некоторых вариантах реализации, R^3 выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$ и



[00495] В некоторых вариантах реализации, R^3 выбран из представленных в Таблице E, ниже.

[00496] Как определено выше, каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

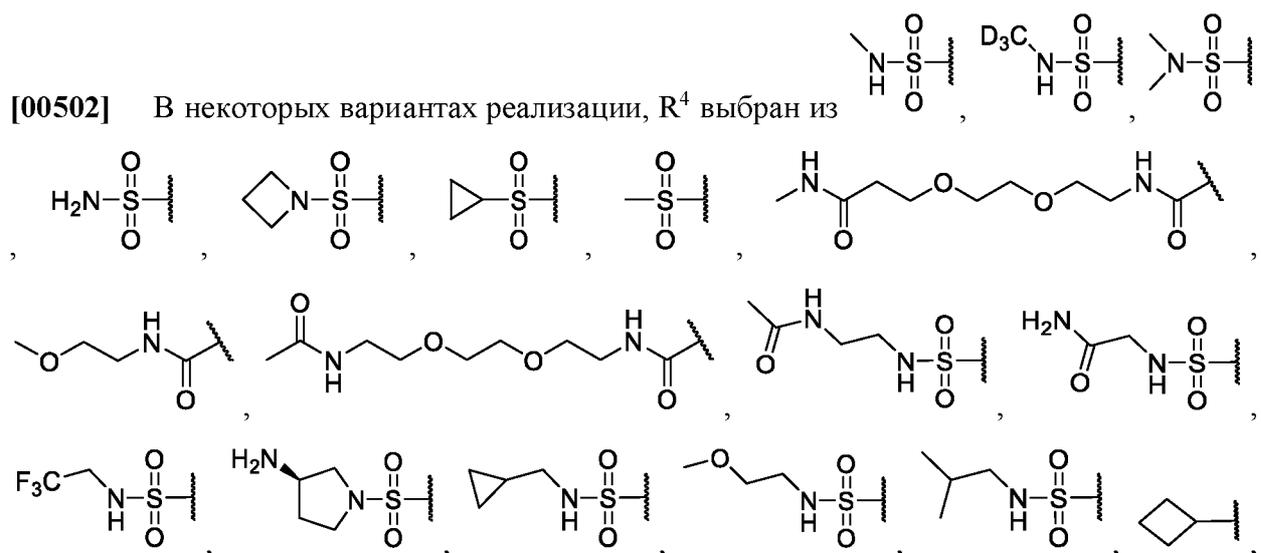
[00497] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2NR_2$.

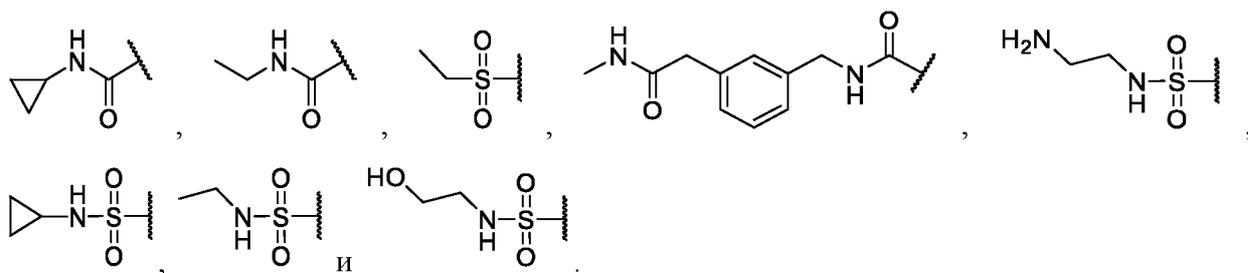
[00498] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-S(O)_2R$.

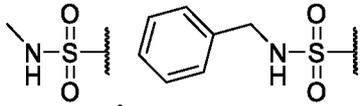
[00499] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-C(O)NR_2$.

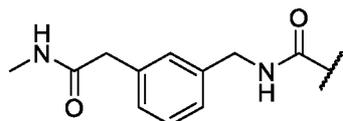
[00500] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой $-C(O)R$.

[00501] В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.





[00503] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из  и



[00504] В некоторых вариантах реализации, R^4 выбран из представленных в Таблице E, ниже.

[00505] Как определено выше, каждый R^5 независимо представляет собой R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, или серы, где каждый R независимо имеет значения, определенные в настоящем документе и описанные в вариантах реализации в настоящем документе.

[00506] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой R.

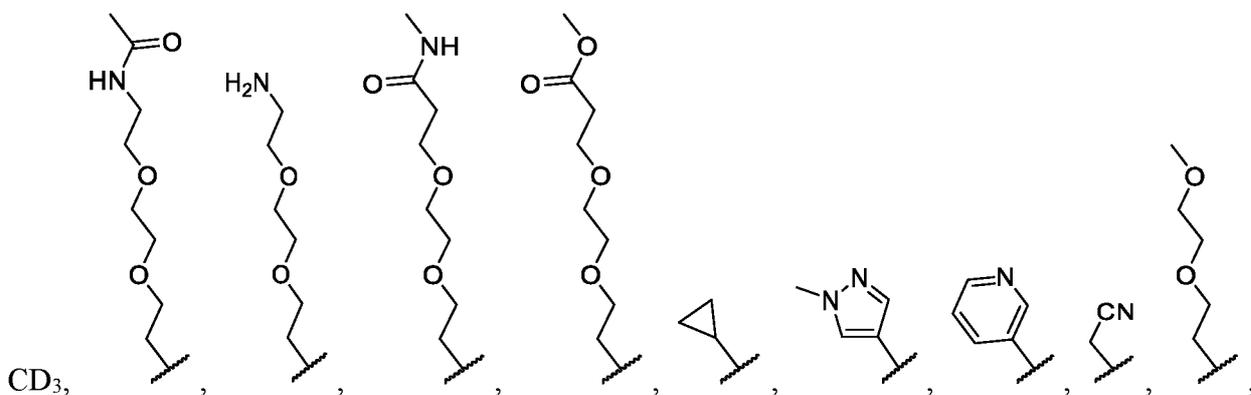
[00507] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -CN.

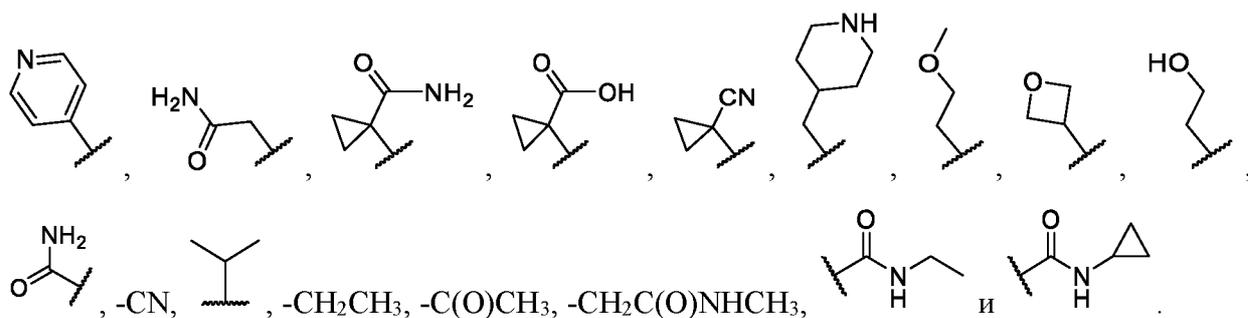
[00508] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)R.

[00509] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой -C(O)NR₂.

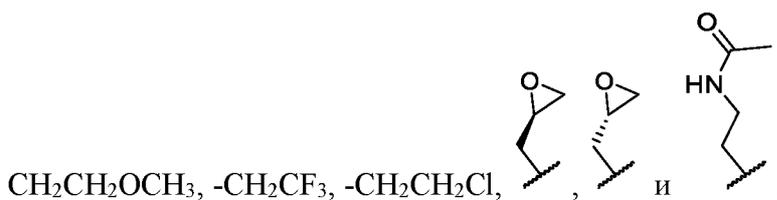
[00510] В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00511] В некоторых вариантах реализации, каждый R^5 независимо выбран из: H, -CH₃, -





[00512] В некоторых вариантах реализации, каждый R⁵ независимо выбран из: -CH₃, -



CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, и

[00513] В некоторых вариантах реализации, R⁵ выбран из представленных в Таблице Е, ниже.

[00514] Как определено выше, каждый m независимо равен 0, 1 или 2.

[00515] В некоторых вариантах реализации, m равно 0. В некоторых вариантах реализации, m равно 1. В некоторых вариантах реализации, m равно 2.

[00516] В некоторых вариантах реализации, m выбран из представленных в Таблице Е, ниже.

[00517] Как определено в общих чертах выше, p равно 0, 1 или 2.

[00518] В некоторых вариантах реализации, p равно 0. В некоторых вариантах реализации, p равно 1. В некоторых вариантах реализации, p равно 2.

[00519] В некоторых вариантах реализации, p выбран из представленных в Таблице Е, ниже.

[00520] Как определено в общих чертах выше, каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00521] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой H.

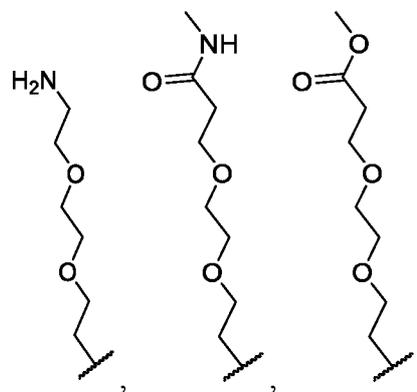
[00522] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенную -C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой

-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CH₂CH₃. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CF₃. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой -CHF₂.

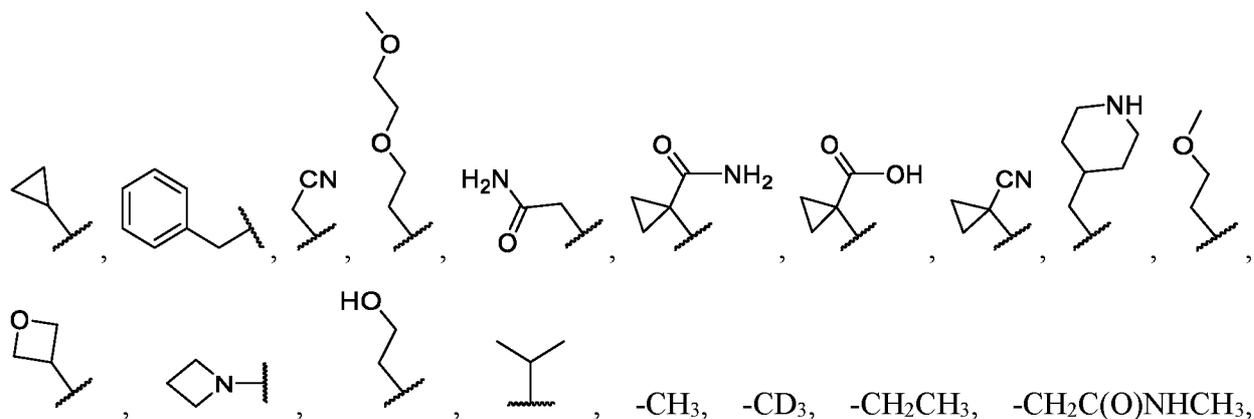
[00523] ВВ некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F.

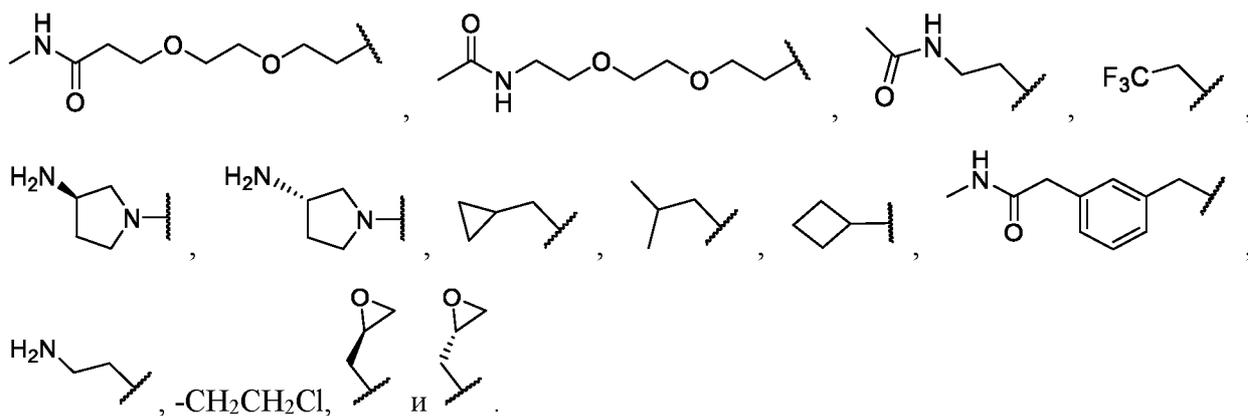
[00524] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенный 3-8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой незамещенный 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы,

который замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -C₁₋₆ алифатической группой, где -C₁₋₆ алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F.



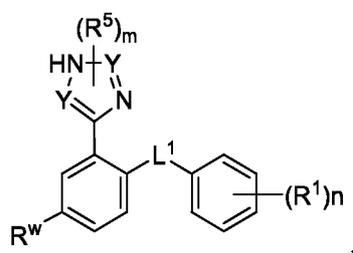
[00525] В некоторых вариантах реализации, R выбран из



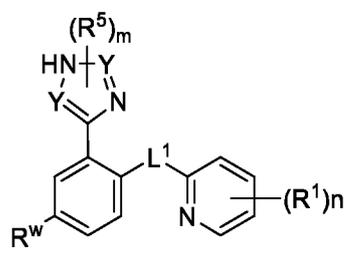


[00526] В некоторых вариантах реализации, R выбран из представленных в Таблице E, ниже.

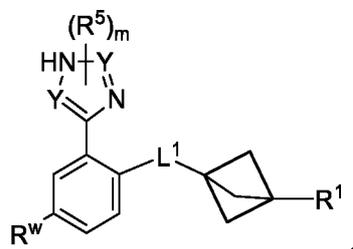
[00527] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



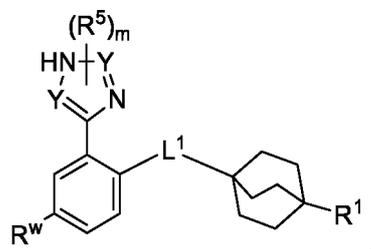
E-1



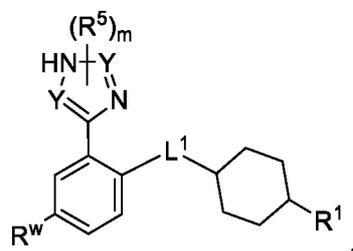
E-2



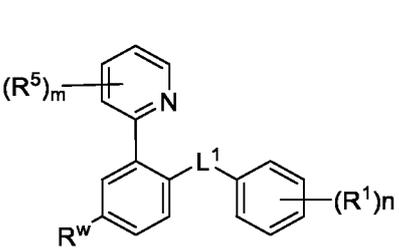
E-3



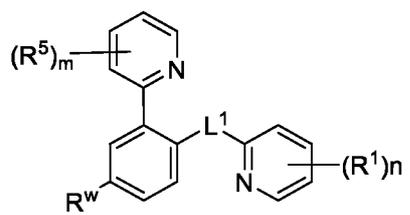
E-4



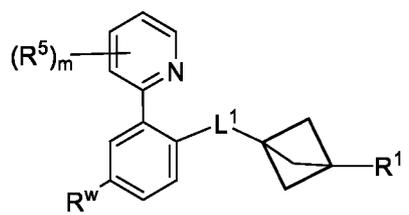
E-5



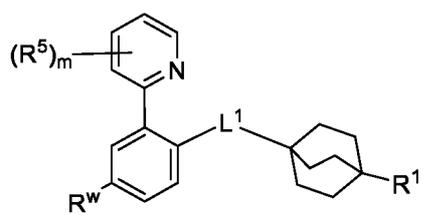
E-6



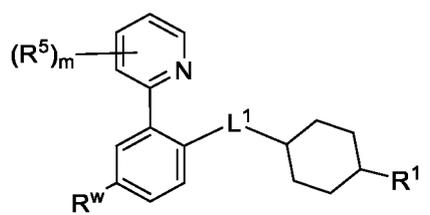
E-7



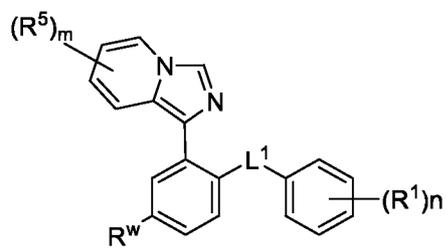
E-8



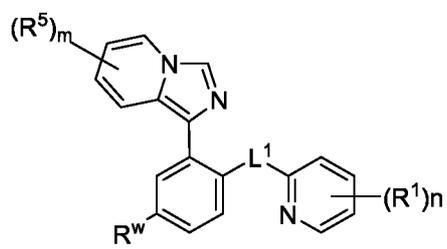
E-9



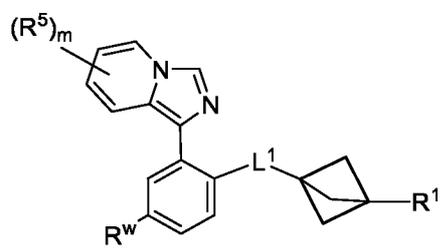
E-10



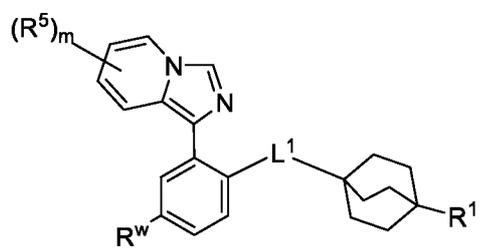
E-11



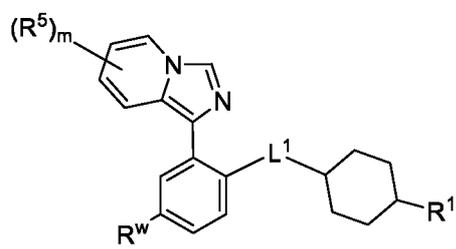
E-12



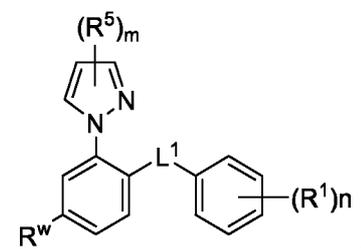
E-13



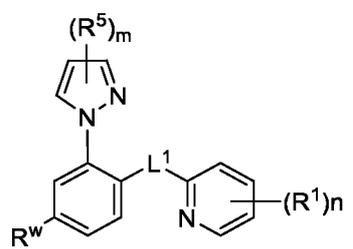
E-14



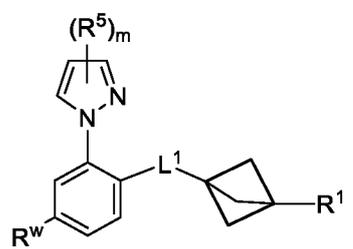
E-15



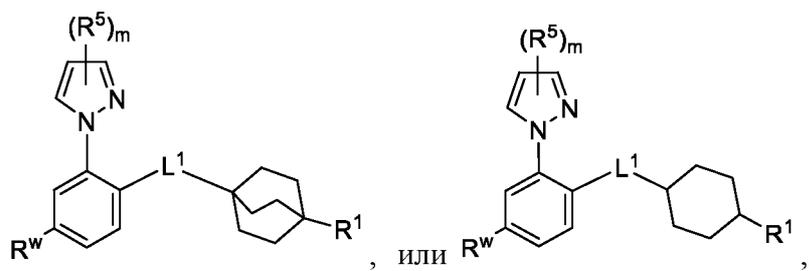
E-16



E-17



E-18

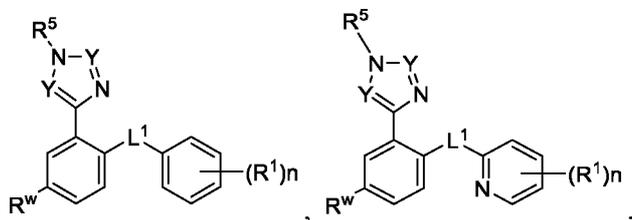


E-19

E-20

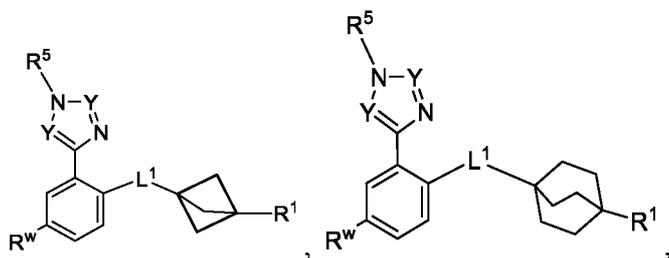
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , Y , m , n и R^5 независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00528] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



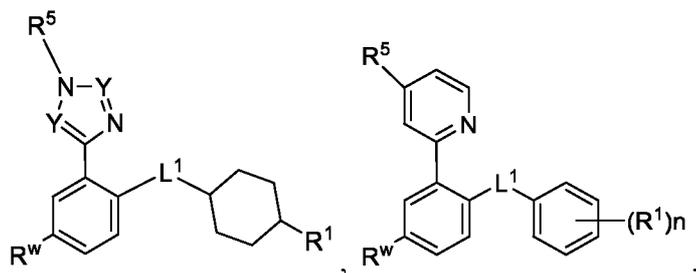
E-21

E-22



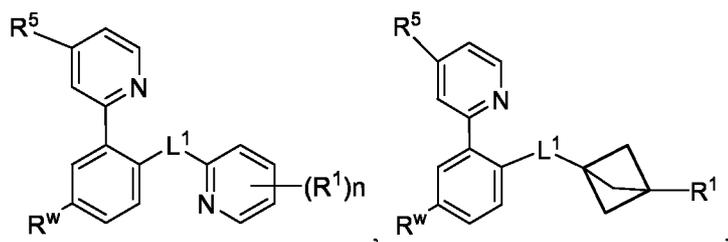
E-23

E-24



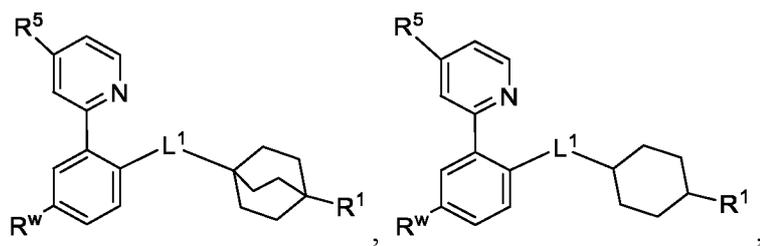
E-25

E-26



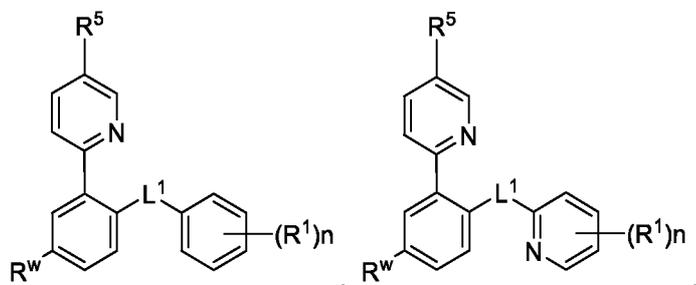
E-27

E-28



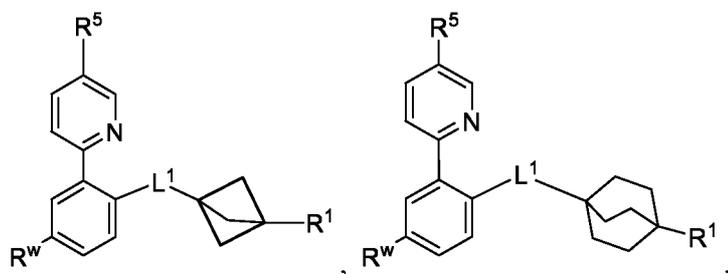
E-29

E-30



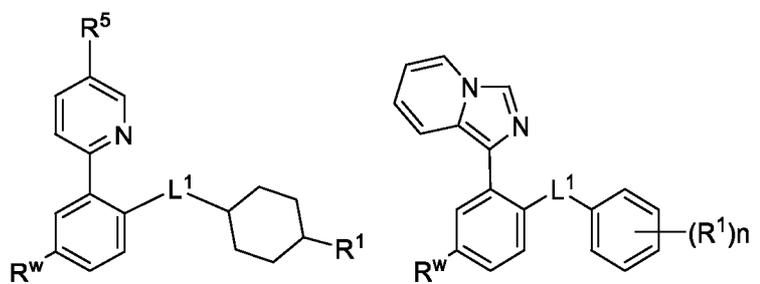
E-31

E-32



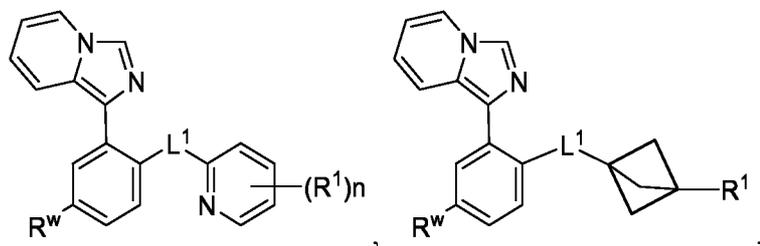
E-33

E-34



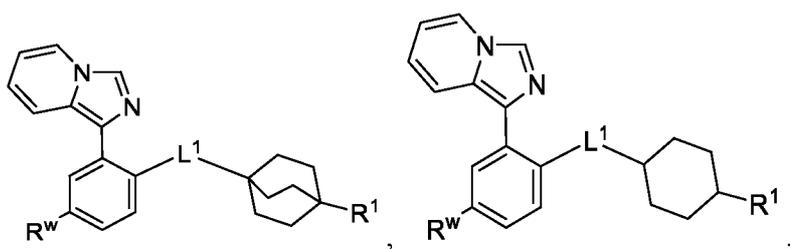
E-35

E-36



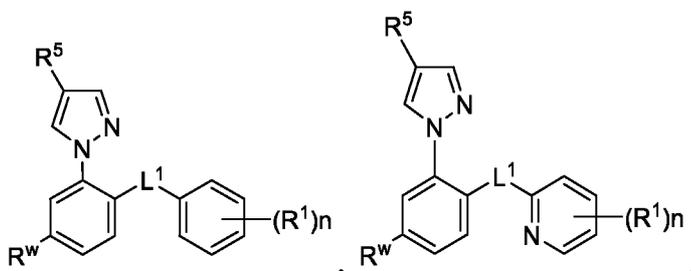
E-37

E-38



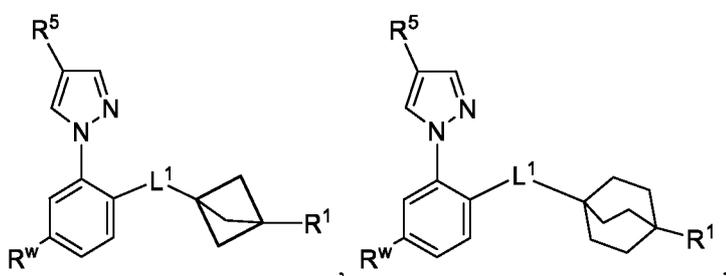
E-39

E-40



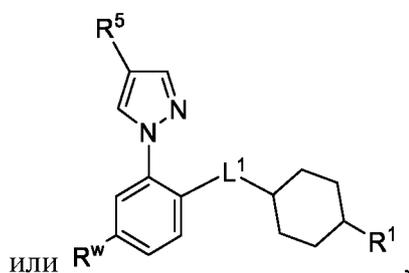
E-41

E-42



E-43

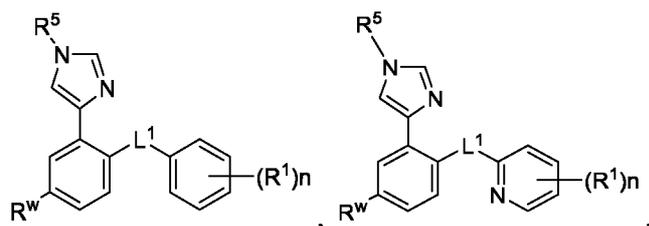
E-44



E-45.

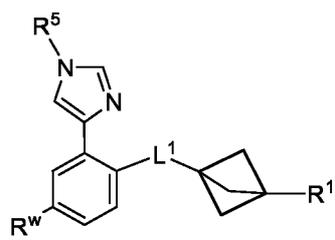
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , Y , n и R^5 независимо являются такими как определено выше и как описано в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00529] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:

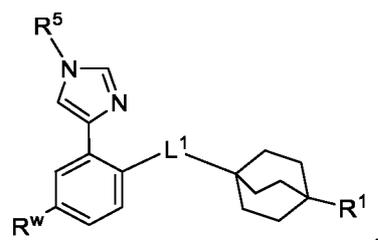


E-46

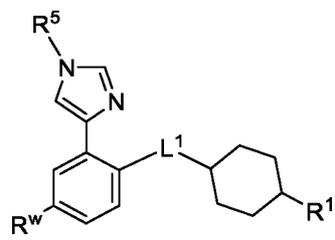
E-47



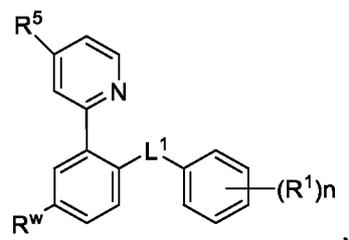
E-48



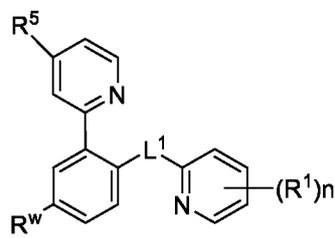
E-49



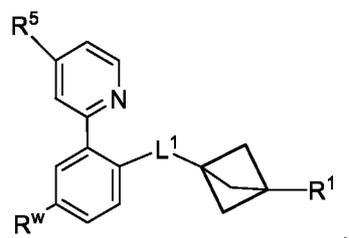
E-50



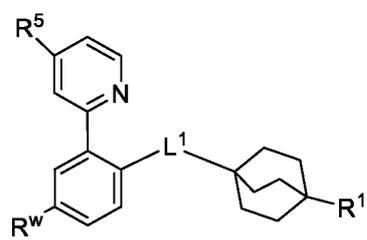
E-51



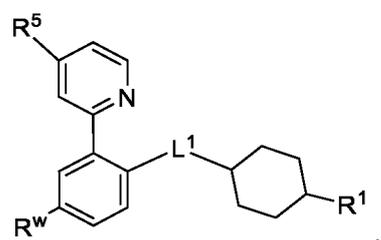
E-52



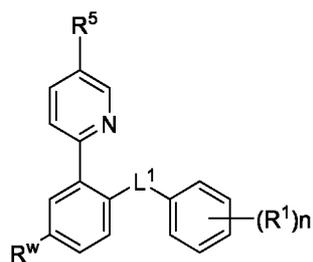
E-53



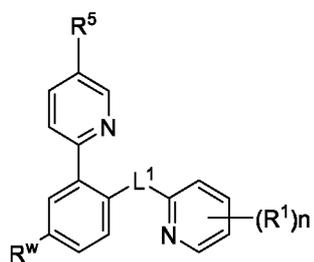
E-54



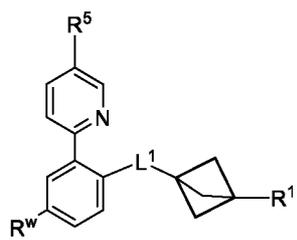
E-55



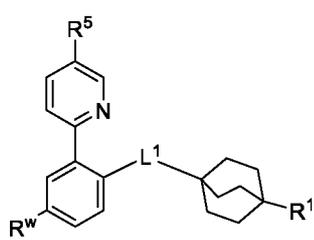
E-56



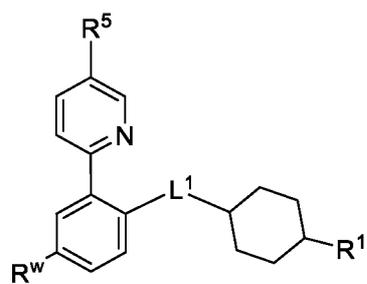
E-57



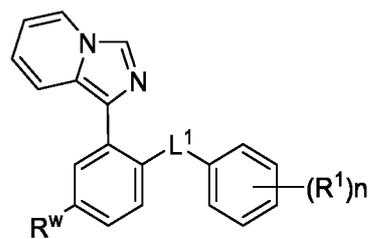
E-58



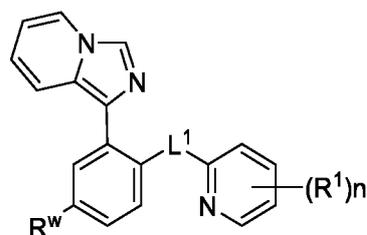
E-59



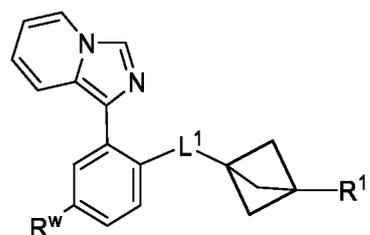
E-60



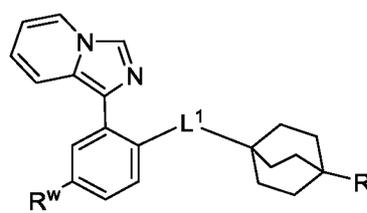
E-61



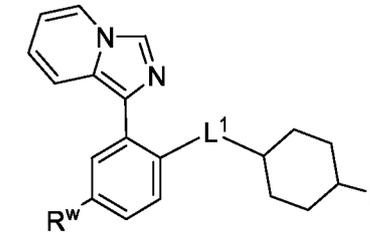
E-62



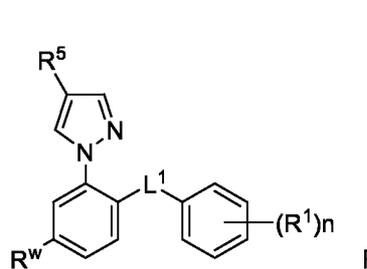
E-63



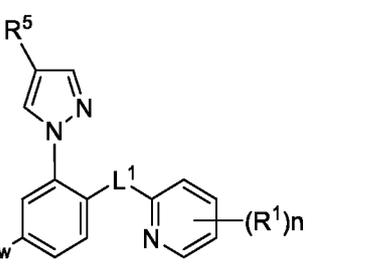
E-64



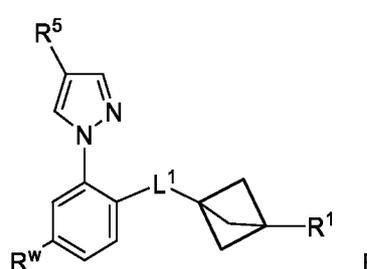
E-65



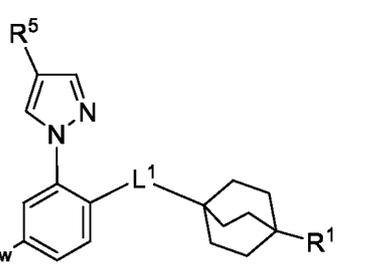
E-66



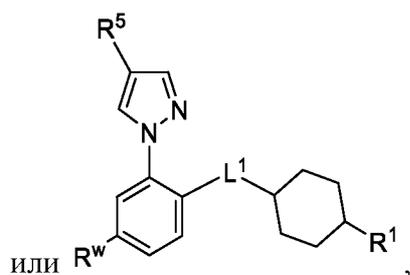
E-67



E-68



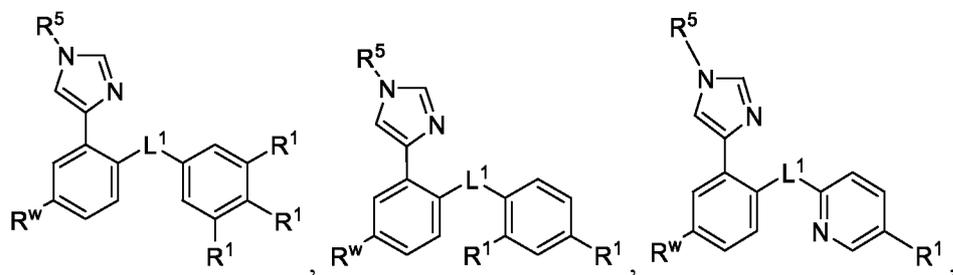
E-69



E-70

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , n и R^5 независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

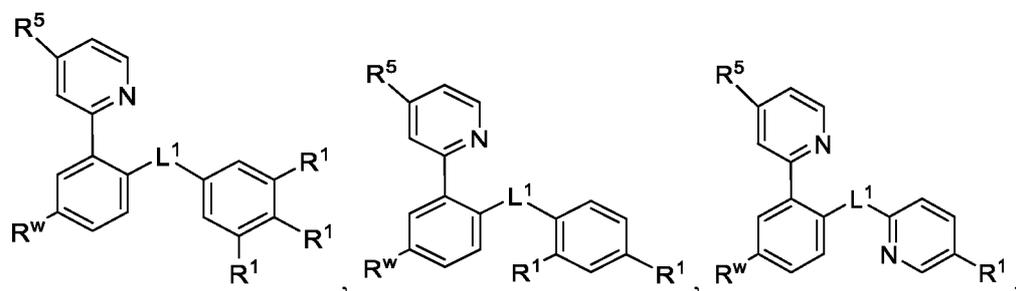
[00530] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



E-71

E-72

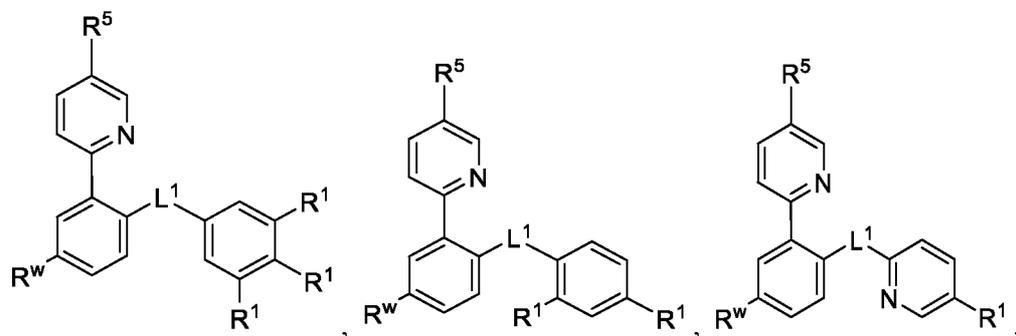
E-73



E-74

E-75

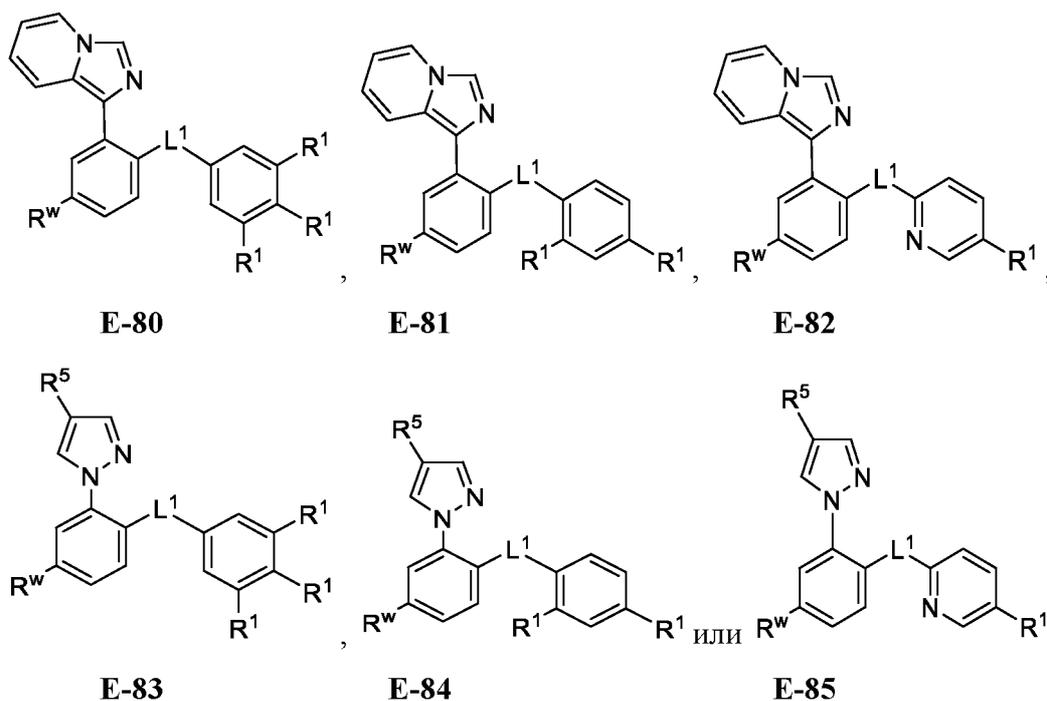
E-76



E-77

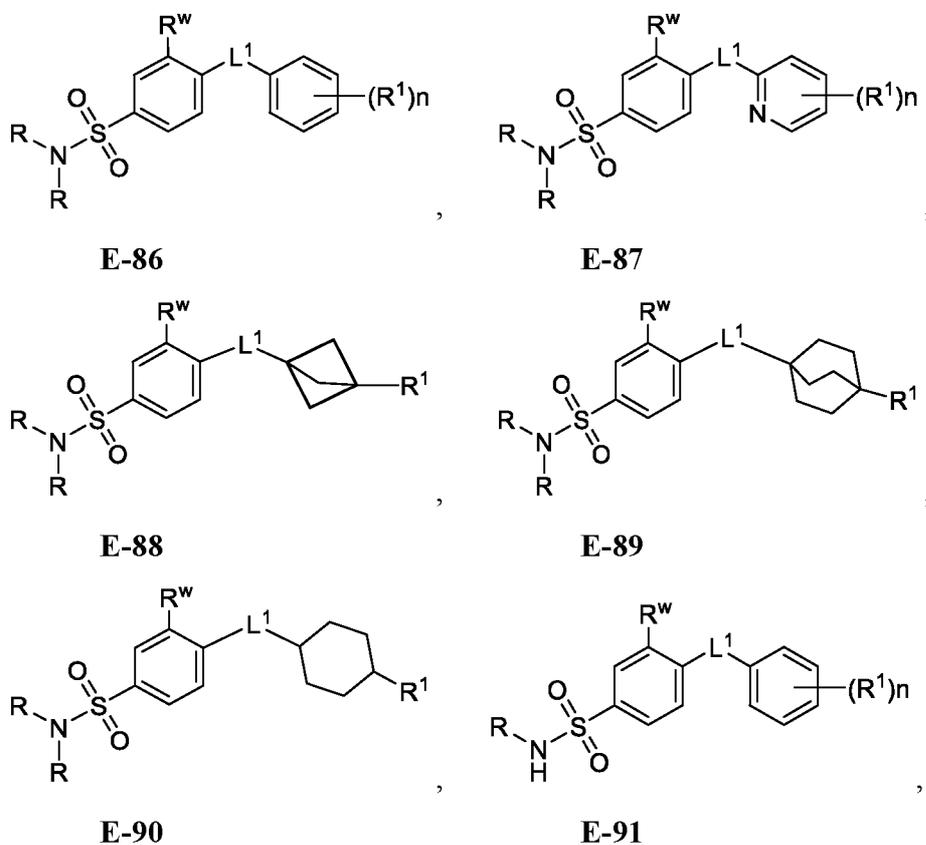
E-78

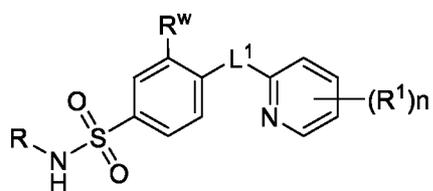
E-79



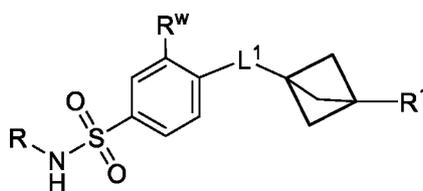
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w и R^5 независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00531] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:

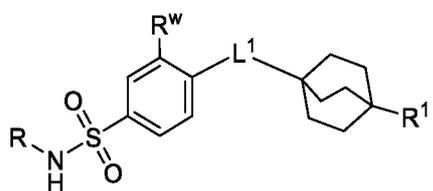




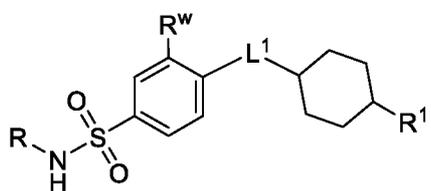
E-92



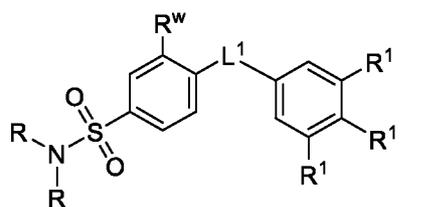
E-93



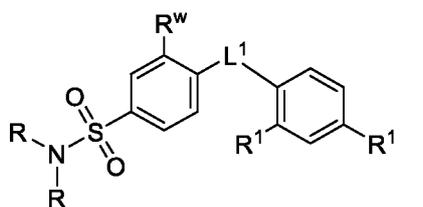
E-94



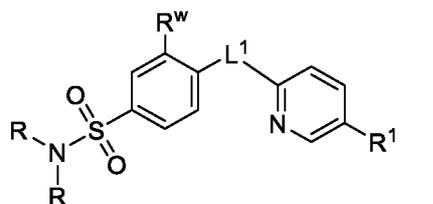
E-95



E-96



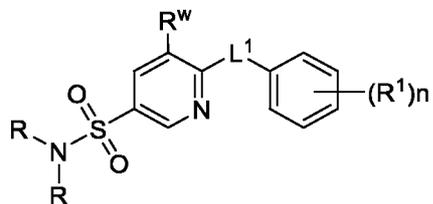
E-97



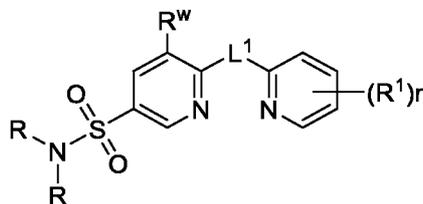
E-98

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, L¹, R^w и n независимо являются такими как определено и как описано в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

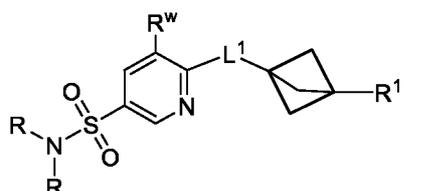
[00532] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



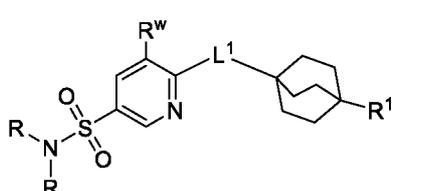
E-99



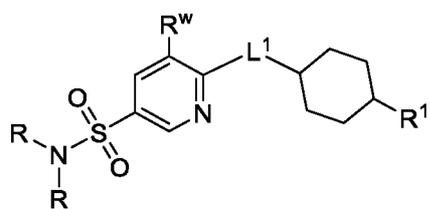
E-100



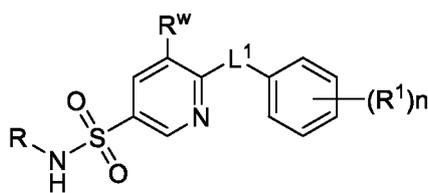
E-101



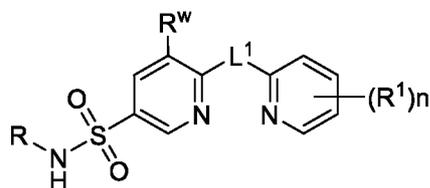
E-102



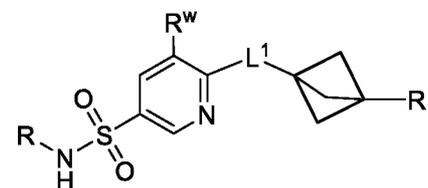
E-103



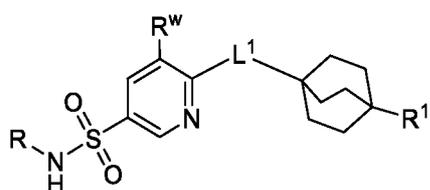
E-104



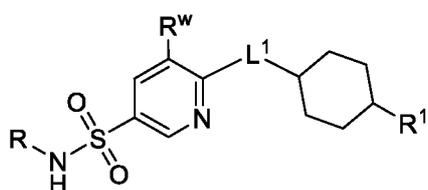
E-105



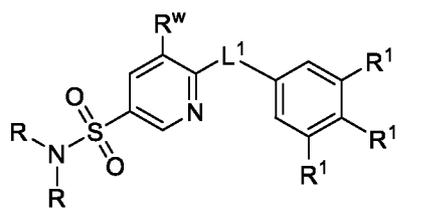
E-106



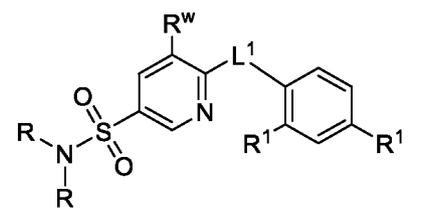
E-107



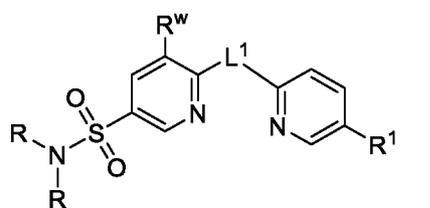
E-108



E-109



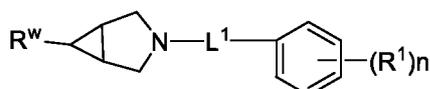
E-110



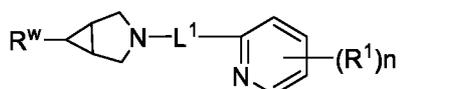
E-111

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R¹, L¹, R^w и n независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

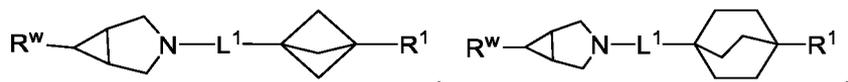
[00533] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



E-112

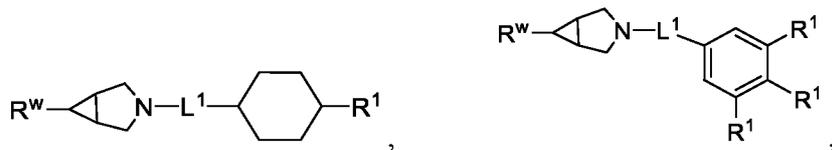


E-113



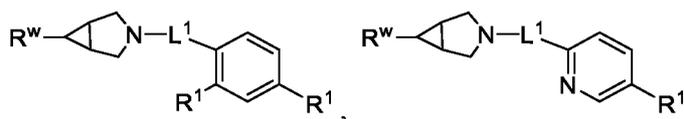
E-114

E-115



E-116

E-117

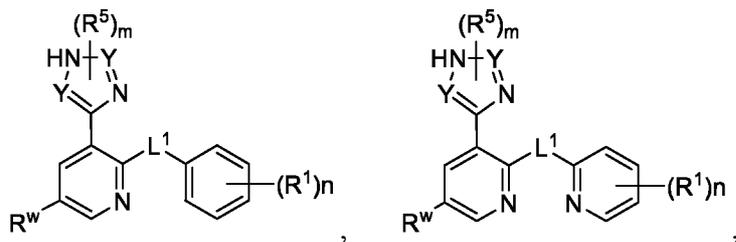


E-118

E-119

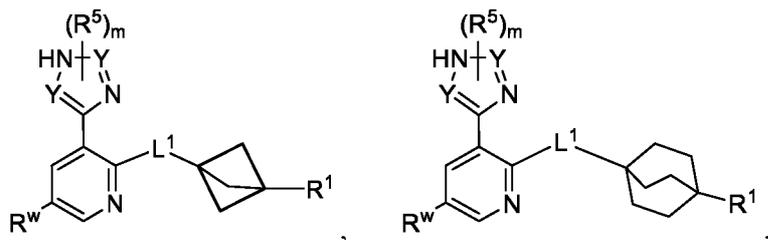
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w и n независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00534] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



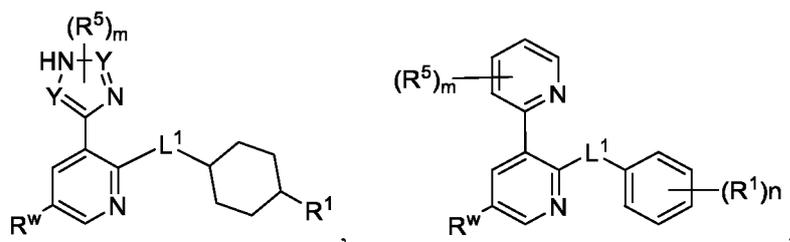
E-120

E-121



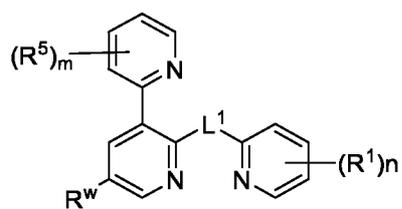
E-122

E-123

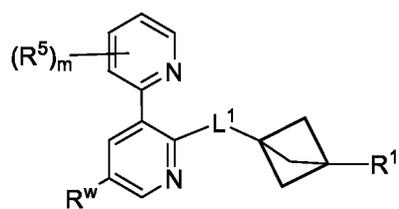


E-124

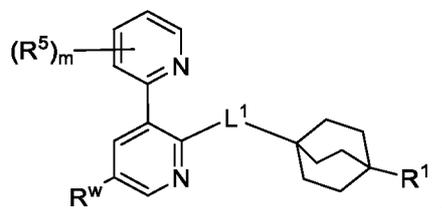
E-125



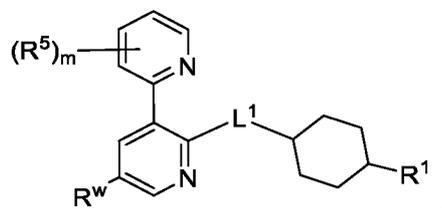
E-126



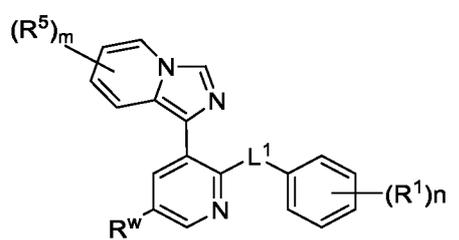
E-127



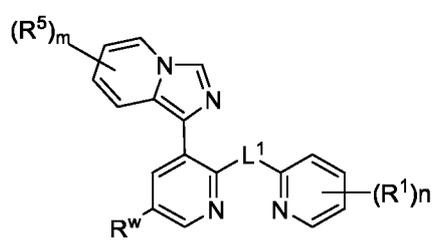
E-128



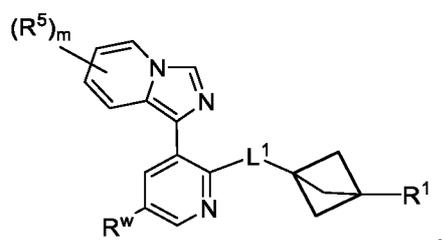
E-129



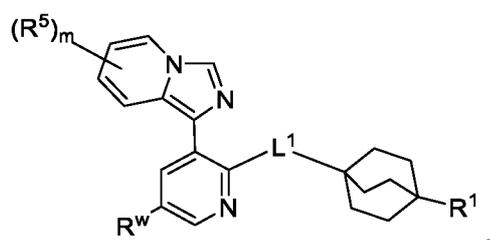
E-130



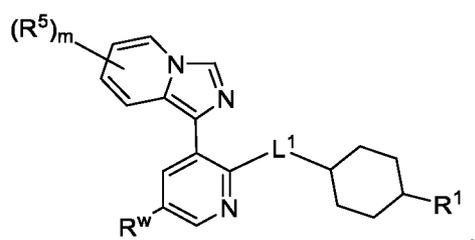
E-131



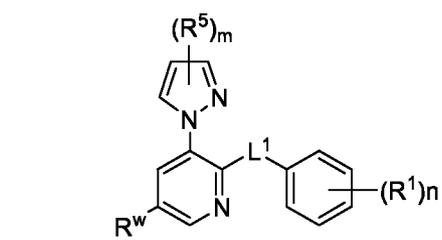
E-132



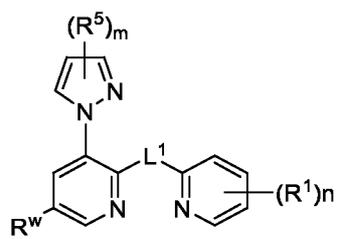
E-133



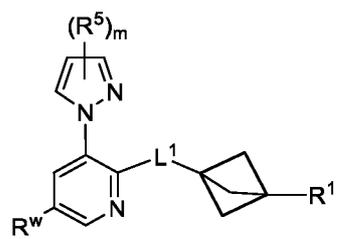
E-134



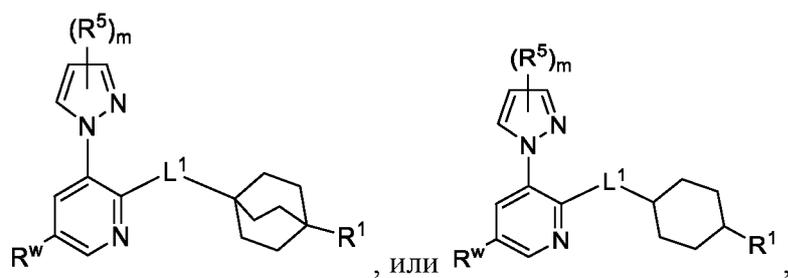
E-135



E-136



E-137

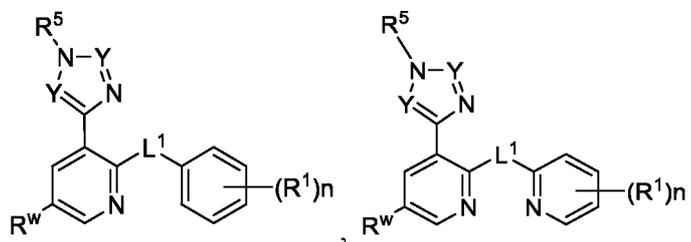


E-138

E-139

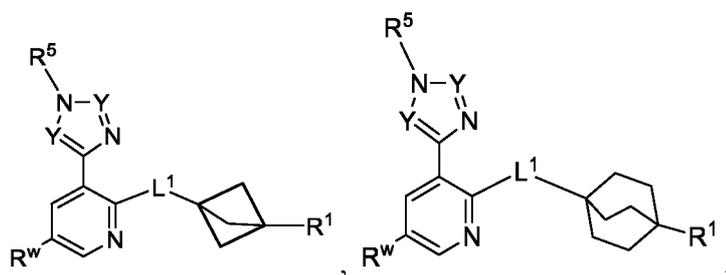
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , Y , m , n и R^5 независимо являются такими как определено выше и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00535] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



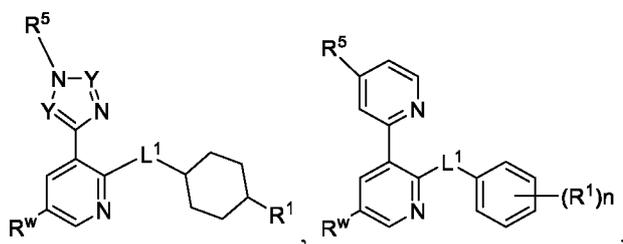
E-140

E-141



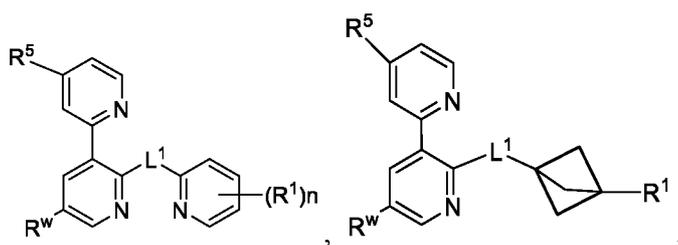
E-142

E-143



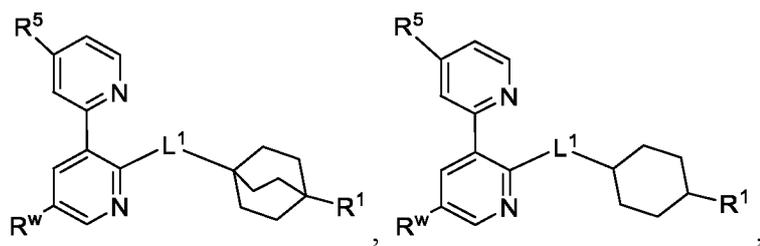
E-144

E-145



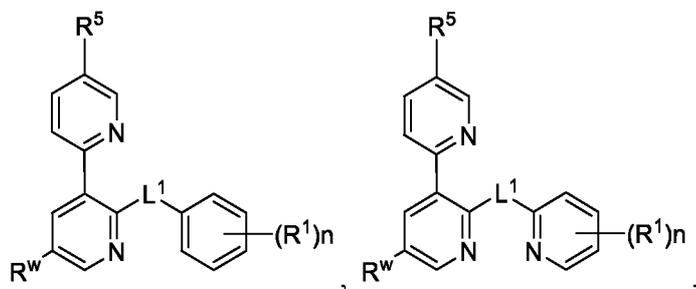
E-146

E-147



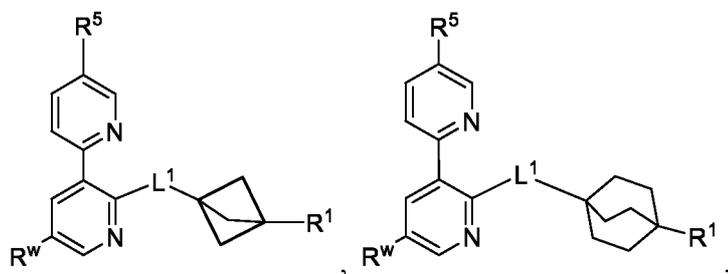
E-148

E-149



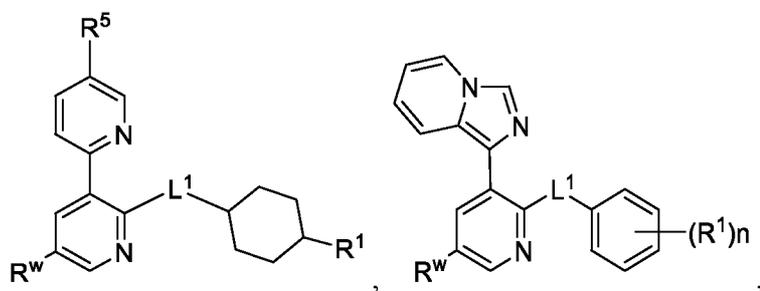
E-150

E-151



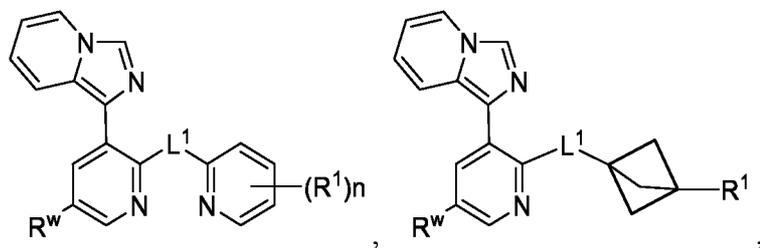
E-152

E-153



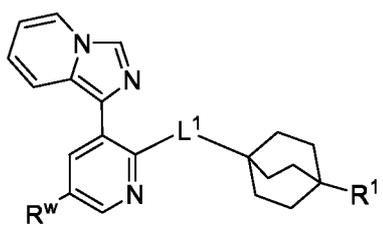
E-154

E-155

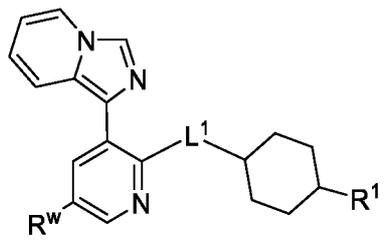


E-156

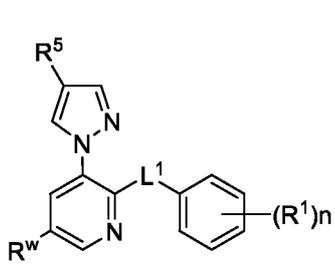
E-157



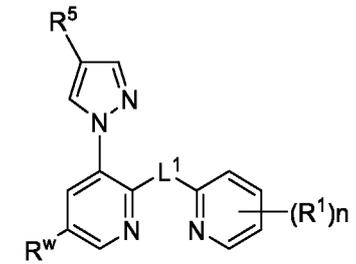
E-158



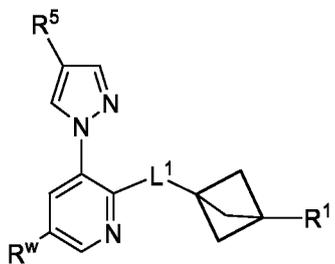
E-159



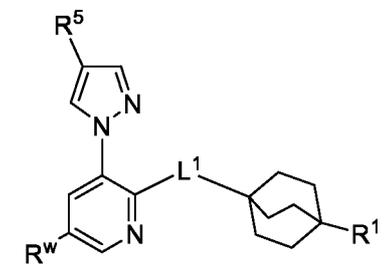
E-160



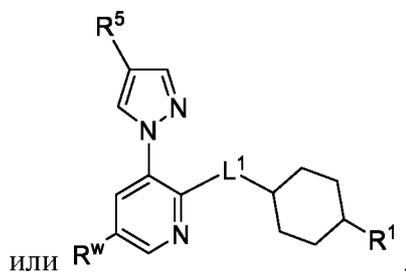
E-161



E-162



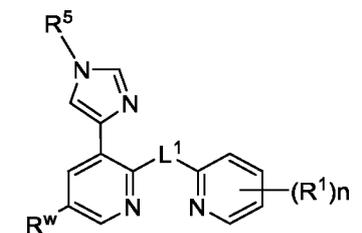
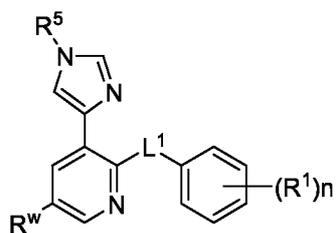
E-163

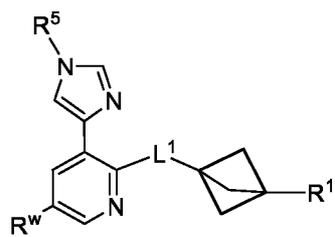
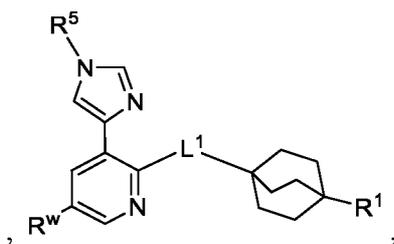
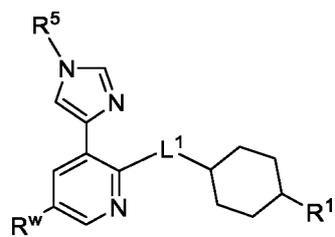
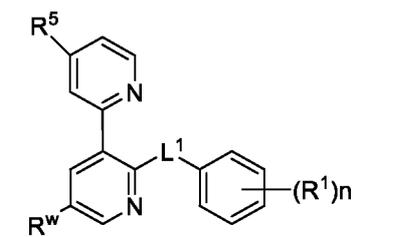
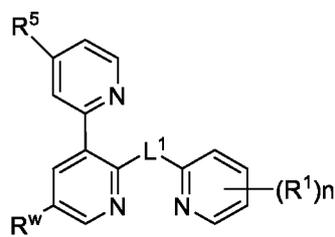
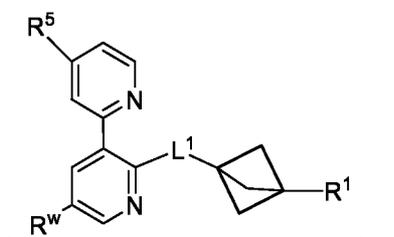
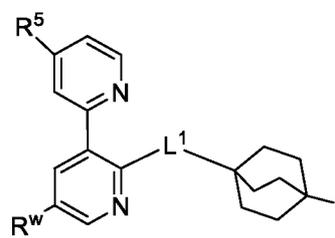
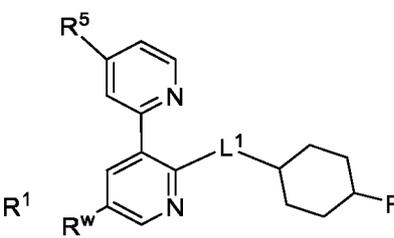
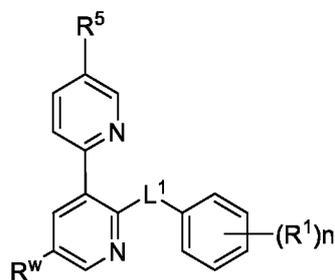
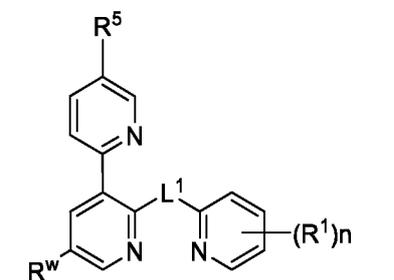


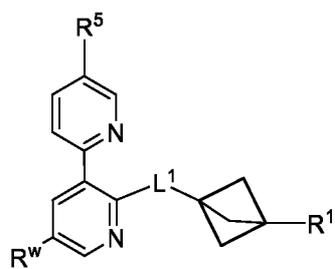
E-164

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , Y , n и R^5 независимо являются такими как определено и описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

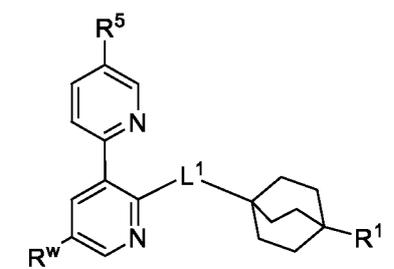
[00536] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



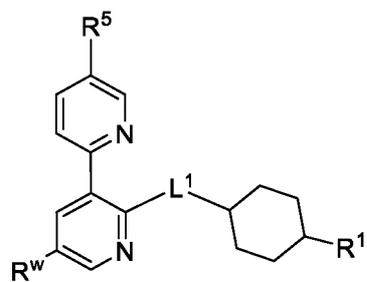
E-165**E-166****E-167****E-168****E-169****E-170****E-171****E-172****E-173****E-174****E-175****E-176**



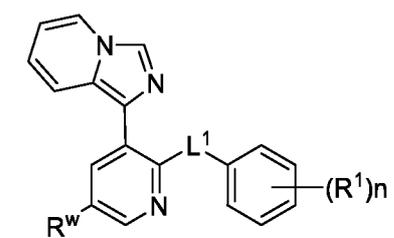
E-177



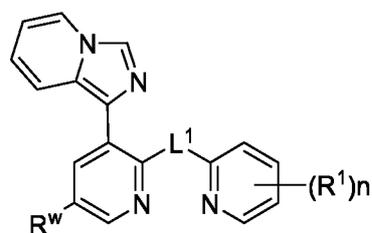
E-178



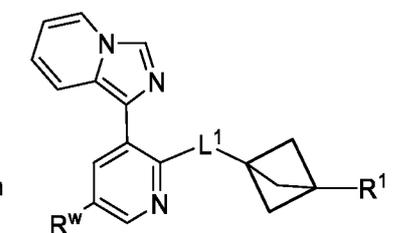
E-179



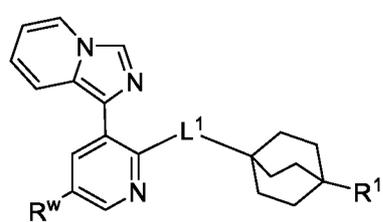
E-180



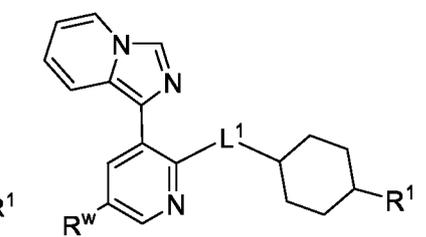
E-181



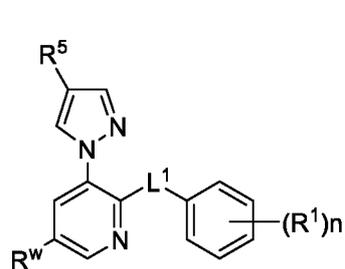
E-182



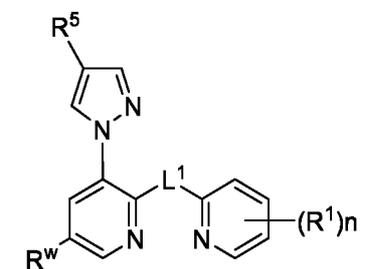
E-183



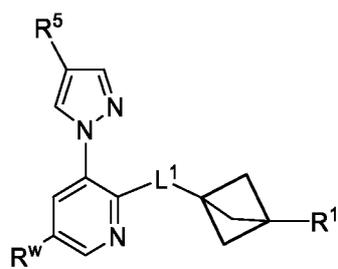
E-184



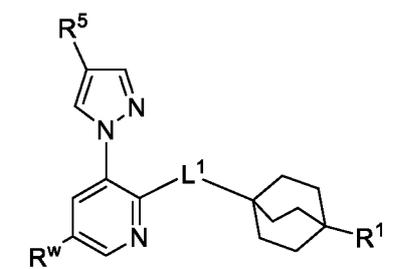
E-185



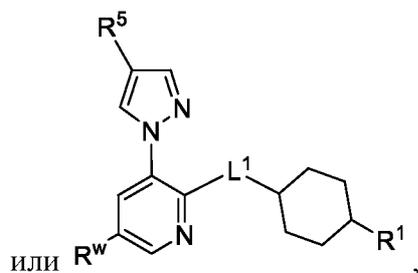
E-186



E-187



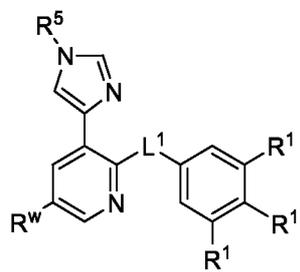
E-188



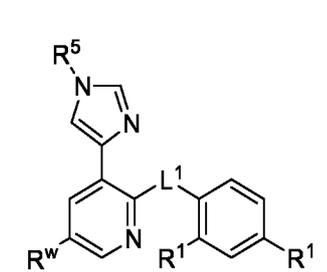
E-189

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w , n и R^5 независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации, в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

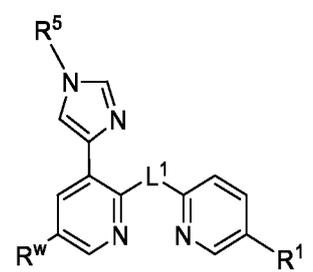
[00537] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой соединение, выбранное из следующих:



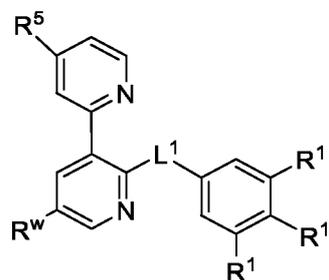
E-190



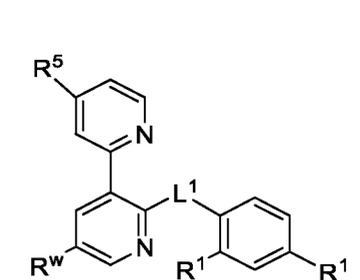
E-191



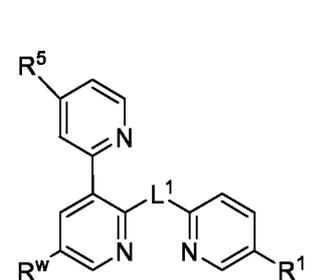
E-192



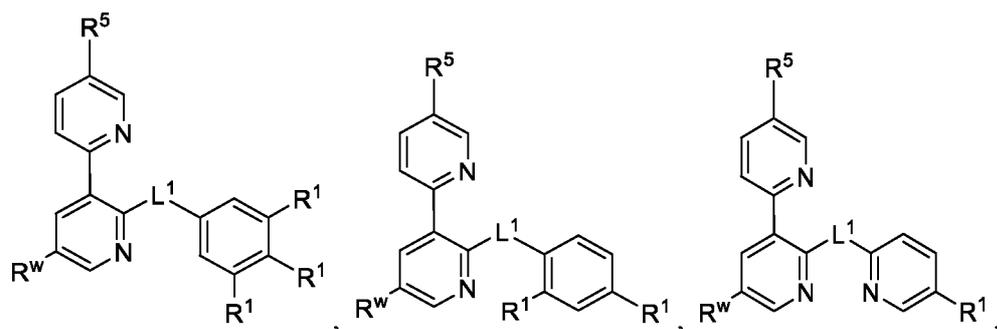
E-193



E-194



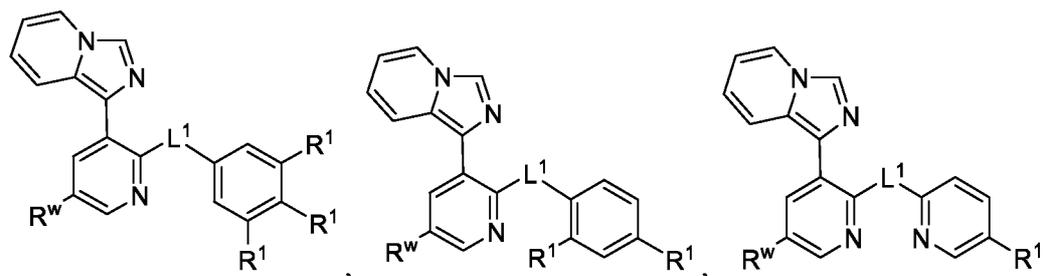
E-195



E-196

E-197

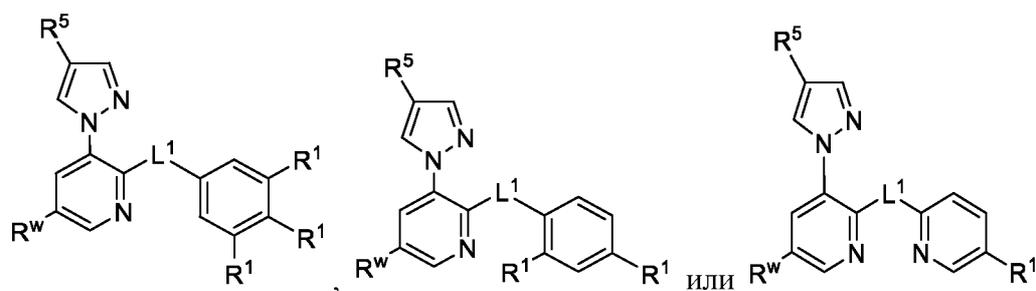
E-198



E-199

E-200

E-201



E-202

E-203

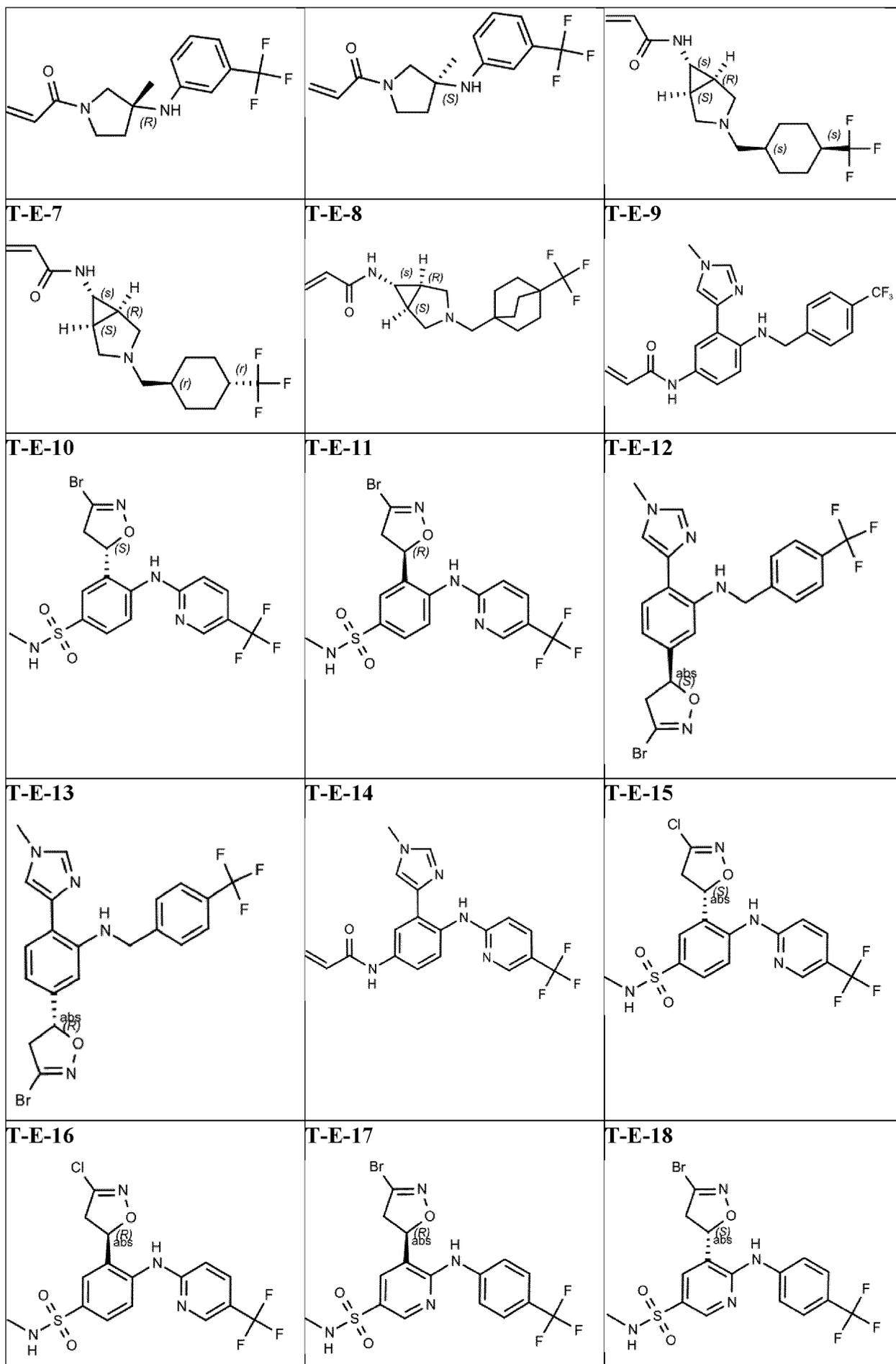
E-204

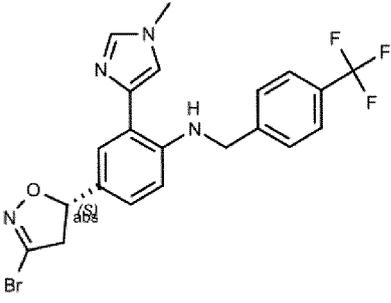
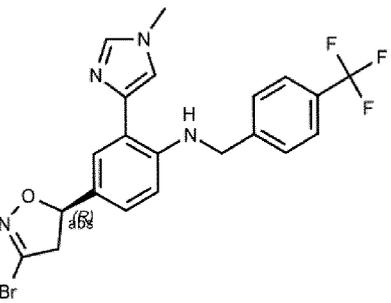
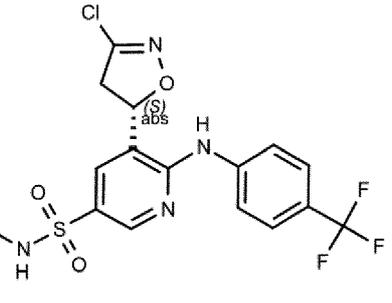
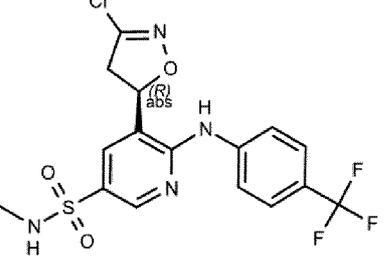
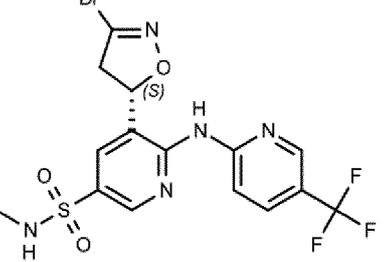
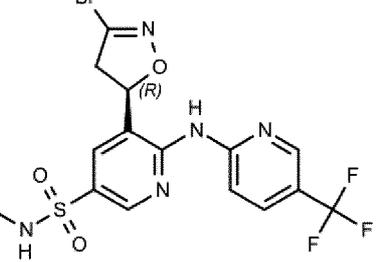
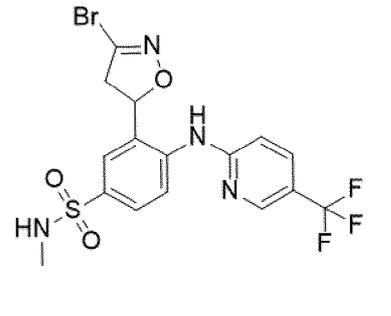
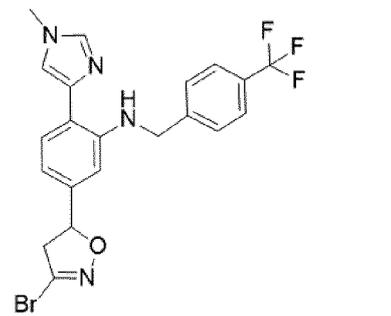
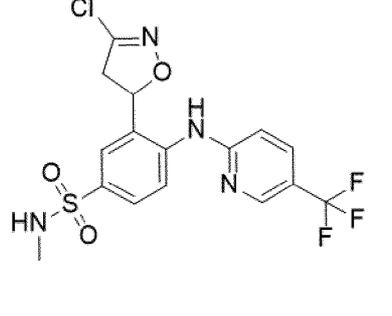
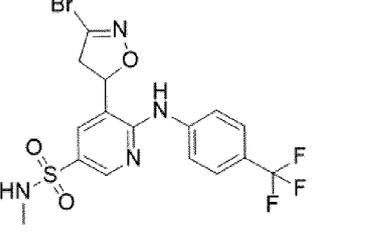
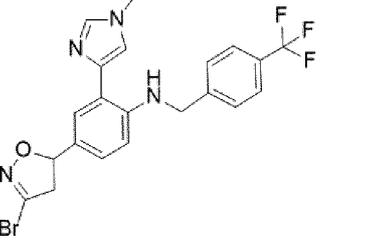
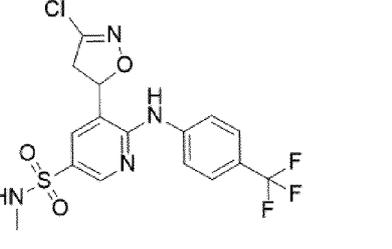
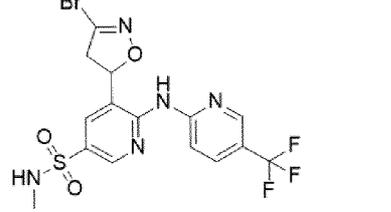
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , L^1 , R^w и R^5 независимо являются такими как определено и как описано в вариантах реализации в разделе Ингибиторы TEAD Формул E и E-1 - E-204.

[00538] В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из перечня, приведенного в **Таблице E** или его фармацевтически приемлемой соли.

Таблица E. Примеры ингибиторов TEAD

<p>T-E-1</p>	<p>T-E-2</p>	<p>T-E-3</p>
<p>T-E-4</p>	<p>T-E-5</p>	<p>T-E-6</p>



<p>T-E-19</p> 	<p>T-E-20</p> 	<p>T-E-21</p> 
<p>T-E-22</p> 	<p>T-E-23</p> 	<p>T-E-24</p> 
<p>T-E-25</p> 	<p>T-E-26</p> 	<p>T-E-27</p> 
<p>T-E-28</p> 	<p>T-E-29</p> 	<p>T-E-30</p> 
<p>T-E-31</p> 		

[00539] Используемые в настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «терапия» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или

ингибированию прогрессирования заболевания или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах реализации, лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (*например*, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

[00540] Используемый в настоящем документе термин «пациент или субъект, «нуждающийся в профилактике», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в этом», относится к тому, кто по мнению соответствующего практикующего врача (*например*, врача, медсестры или практикующей медсестры в случае людей; ветеринар в случае нечеловеческих млекопитающих) получит разумную пользу от данного лечения или терапии.

[00541] «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства, такого как ингибитор TEAD, ингибитор EGFR и/или ингибитор MEK, представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, защищает пациента или субъекта от возникновения заболевания, такого как рак, или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предупреждает ухудшение или инвалидность в связи с болезнью. Способность терапевтического агента, такого как ингибитор TEAD, ингибитор EGFR и/или ингибитор MEK, способствовать регрессии заболевания можно оценить с помощью различных методов, известных специалистам, например, на людях во время клинических испытаний, в модельных системах животных для прогнозирования эффективности у людей или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

[00542] В предпочтительных вариантах реализации, терапевтически эффективное количество лекарственного средства, такого как ингибитор TEAD, ингибитор EGFR и/или ингибитор MEK, при применении отдельно или в комбинации способствует регрессии рака вплоть до устранения рака. Термин «способствует регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными противоопухолевыми агентами приводит к снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных

периодов заболевания или предотвращению нарушений или инвалидности вследствие заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности препарата способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения лекарственного средства.

[00543] Используемые в настоящем документе термины «терапевтическая польза» или «польза от терапии» относятся к улучшению одной или нескольких из общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частичного ответа, полного ответа и частоты общего ответа и могут также включать уменьшение рака или роста или размера опухоли, уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности вследствие заболевания.

[00544] Используемые в настоящем документе термины «пациент» или «субъект» означают животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00545] Ингибитор EGFR можно вводить отдельно от ингибитора TEAD, как часть режима многократного дозирования. Альтернативно, ингибитор EGFR может быть частью разовой лекарственной формы, смешанной вместе с ингибитором TEAD в одной композиции. При введении в режиме многократного дозирования ингибитор EGFR и ингибитор TEAD можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR и ингибитор TEAD вводят в виде многократного режима дозирования с интервалом более 24 часов.

[00546] Ингибитор MEK можно вводить отдельно от ингибитора TEAD, как часть режима многократного дозирования. Альтернативно, ингибитор MEK может быть частью разовой лекарственной формы, смешанной вместе с ингибитором TEAD в одной композиции. При введении в режиме многократного дозирования ингибитор MEK и ингибитор TEAD можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часов друг от друга. В некоторых

вариантах реализации, ингибитор MEK и ингибитор TEAD вводят в виде многократного режима дозирования с интервалом более 24 часов.

[00547] Ингибитор MEK можно вводить отдельно от ингибитора TEAD и ингибитора EGFR, как часть режима многократного дозирования. Альтернативно, ингибитор MEK может быть частью разовой лекарственной формы, смешанной вместе с ингибитором TEAD и ингибитором EGFR в одной композиции. При введении в режиме многократного дозирования ингибитор MEK, ингибитор EGFR и ингибитор TEAD можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK, ингибитор EGFR и ингибитор TEAD вводят в виде многократного режима дозирования с интервалом более 24 часов. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD представляет собой N-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамид (**соединение T-A-32**) или его фармацевтически приемлемая соль.

[00548] Используемый в настоящем документе термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением. Например, ингибитор TEAD можно вводить с ингибитором EGFR одновременно или последовательно в виде отдельных стандартных лекарственных форм или вместе в виде одной стандартной лекарственной формы. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную лекарственную форму, содержащую ингибитор TEAD, ингибитор EGFR и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Например, ингибитор TEAD можно вводить с ингибитором MEK одновременно или последовательно в виде отдельных стандартных лекарственных форм или вместе в виде одной стандартной лекарственной формы. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную лекарственную форму, содержащую ингибитор TEAD и ингибитор MEK и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Например, ингибитор MEK можно вводить с ингибитором TEAD и ингибитором EGFR одновременно или последовательно в виде отдельных стандартных лекарственных форм или вместе в виде одной стандартной лекарственной формы. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную лекарственную форму, содержащую ингибитор TEAD, ингибитор EGFR и ингибитор MEK и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

4. Применения, Состав и Введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00549] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор TEAD и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В некоторых вариантах реализации, количество ингибитора TEAD в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования TEAD, или его варианта, или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD выбран из описанных в настоящем документе.

[00550] В некоторых вариантах реализации, композиция по настоящему изобретению сформирована для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации, композиция по данному изобретению сформирована для перорального введения пациенту.

[00551] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он сформирован. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00552] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. «Введение», как используется в настоящем документе, относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах реализации, способ введения ингибитора TEAD представляет собой пероральное введение. В некоторых вариантах реализации, способ введения ингибитора EGFR и/или ингибитора MEK представляет собой внутривенный, внутримышечный, подкожный,

внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение», используемая здесь, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенной, внутримышечной, внутриартериальной, подоболочечной, внутрилимфатической, внутриочаговой, интракапсулярной, интраорбитальной, внутрисердечной, внутрикожной, внутрибрюшинной, транстрахеальной, подкожной, подкожной, внутрисуставной, субкапсулярной, субарахноидальной, интраспинальной, эпидуральной и интрастеральной инъекция и инфузия, а также электропорацию *in vivo*. Другие непарентеральные пути включают пероральный, местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов времени.

[00553] Стерильные инъекционные формы композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, это - вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспензионной среды используются стерильные, фиксированные масла.

[00554] Для этой цели можно использовать любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно - или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются в

производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей формирования рецептуры.

[00555] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00556] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания агента с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00557] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, особенно когда целью лечения являются области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие препараты для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

[00558] Местное применение в нижних отделах кишечного тракта может осуществляться в форме ректальных суппозитория (см. выше) или в подходящей форме для клизмы. Также можно использовать трансдермальные пластыри для местного применения.

[00559] Для местного применения, обеспечиваются фармацевтически приемлемые композиции, которые могут быть приготовлены в виде соответствующей мази, содержащих активный компонент взвешенный или растворенный в одном или более носителей. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгируемый воск и воду. Альтернативно, обеспечиваются фармацевтически приемлемые композиции которые могут быть сформированы в виде подходящего лосьона или крема, содержащего

активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, цетилэфирный воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

[00560] Для офтальмологического применения при условии, что фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00561] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно также вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00562] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению готовят для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят без еды. В других вариантах реализации, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с едой.

[00563] Количество ингибитора TEAD, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в разовой лекарственной форме, варьируется в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы дозировка ингибитора TEAD в пределах 0,01-100 мг/кг массы тела/день могла быть введена пациенту, получающему эти композиции.

[00564] В этих композициях, содержащих несколько терапевтических средств, терапевтические средства могут действовать синергически. Следовательно, количество каждого терапевтического агента в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии с использованием только этого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации, количество каждого терапевтического агента в композициях, содержащих несколько терапевтических агентов, составляет около от 50% до 100% от

количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента. В некоторых вариантах реализации, ингибитор EGFR вводят в дозе около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% от количества, обычно вводимого для этого агента. В некоторых вариантах реализации, ингибитор MEK вводят в дозе около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% от количества, обычно вводимого для этого агента. Используемая в настоящем документе фраза «обычно вводимая» означает количество одобренного FDA терапевтического средства, одобренного для дозирования согласно вкладышу на этикетке FDA.

[00565] Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, а также мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое лечат. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00566] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD или его фармацевтической композиции и ингибитора EGFR. В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD или его фармацевтической композиции и ингибитора MEK. В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD или его фармацевтической композиции, ингибитора EGFR и ингибитора MEK.

Рак

[00567] «Рак», используемый в настоящем документе, относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток делится и растет, что приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также

могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток.

[00568] Рак, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, включает, но не ограничивается ими, гематологический рак, лимфому, миелому, лейкемию, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак легкого, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак кости, рак почки и рак сосудов.

[00569] В некоторых вариантах реализации, способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредуется активацией транскрипционного коактиватора с PDZ связывающим мотивом/Yes-ассоциированной транскрипцией белка коактиватора (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредуется посредством модуляции взаимодействия YAP/TAZ с TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак характеризуется или связан с повышенной экспрессией TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак представляет собой рак, при котором YAP локализован в ядре раковых клеток.

[00570] В некоторых вариантах реализации, способов и применений, описанных в настоящем документе, рак характеризуется или связан с генетическим изменением в одном или нескольких генах пути Hippo. Используемый в настоящем документе термин «генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Hippo» относится к тому определенному проценту клеток в образце, таком как образец опухоли, с обнаруживаемой степенью генетического изменения в одном или нескольких генах пути Hippo. В контексте настоящего документа генетическое изменение в гене, таком как ген пути Hippo, может относиться, например, к мутации с потерей функции в гене (включая, например, сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации и мутации сплайсинга), изменение числа копий гена (включая, например, увеличение числа копий, амплификацию, потерю копии или делецию) или слияние гена с другим геном, такое как, например, слияние TAZ-SAMTA1 или слияние YAP1-TFE3. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в генах пути Hippo относится к около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или 100% клеток, таких как опухолевые клетки, в образце имеют по

меньшей мере около трех копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около четырех копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около пяти копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около шести копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около семи копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около восьми копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около девяти копий генетически измененных генов Гены пути Нірро, по меньшей мере около десяти копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около одиннадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около двенадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около двенадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, не менее около девяти копий генетически измененных генов пути Нірро гены, по меньшей мере около десяти копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около одиннадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около двенадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около тринадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около четырнадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около пятнадцати копий генетически измененных генов пути Нірро, по меньшей мере около двадцати копий генетически измененных генов пути Нірро или более. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в генах пути Нірро относится к тому, что около 10% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около 15 копий генетически измененных генов пути Нірро. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в генах пути Нірро относится к тому, что около 40% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около 4 копий генетически измененных генов пути Нірро. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в генах пути Нірро относится к тому, что около 10% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около четырех копий генетически измененных генов пути Нірро.

[00571] В некоторых вариантах реализации, ген пути Нірро представляет собой NF2. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Нірро представляет собой дефицит NF2. В некоторых вариантах реализации, дефицит NF2 относится к мутациям потери функции NF2. В некоторых вариантах реализации, дефицит NF2 относится к потерям или делециям копий NF2. В некоторых вариантах реализации, дефицит NF2 относится к отсутствующей или очень низкой экспрессии мРНК NF2.

[00572] В некоторых вариантах реализации, ген пути Нірро представляет собой YAP1. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах

пути Hippo представляет собой амплификацию YAP1. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Hippo представляет собой слияние YAP1, такое как слияние YAP1-TFE3. В некоторых вариантах реализации, ген пути Hippo представляет собой TAZ. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Hippo представляет собой амплификацию TAZ. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Hippo представляет собой слияние TAZ, такое как слияние TAZ-CAMTA1. В некоторых вариантах реализации, ген пути Hippo представляет собой LATS 1/2. В некоторых вариантах реализации, генетическое изменение в одном или нескольких генах пути Hippo представляет собой потерю или делецию числа копий LATS 1/2. В некоторых вариантах реализации, ген пути Hippo представляет собой MST1/2. В некоторых вариантах реализации, ген пути Hippo представляет собой VAP1.

[00573] В некоторых вариантах реализации, рак характеризуется мутантным Gα-белком. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок выбран из G12, G13, Gq, G11, Gi, Go и Gs. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой G12. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой G13. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой Gq. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой G11. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой Gi. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой Go. В некоторых вариантах реализации, мутантный Gα-белок представляет собой Gs.

[00574] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, рак кожи, мезотелиому или эпителиоидную гемангиоэндотелиому или EHE. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мезотелиому, такую как злокачественная мезотелиома. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой EHE. В некоторых вариантах реализации, рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ).

[00575] В некоторых вариантах реализации, настоящего изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль.

[00576] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мутантный рак KRAS. В некоторых вариантах реализации, мутантный рак KRAS содержит мутацию KRAS G12C. В некоторых вариантах реализации, мутантный рак KRAS содержит мутацию KRAS

G12D. В некоторых вариантах реализации, мутантный рак KRAS содержит мутацию KRAS G12V. В некоторых вариантах реализации, мутантный рак KRAS содержит мутацию KRAS G13. В некоторых вариантах реализации, мутантный рак KRAS содержит одну или несколько мутаций KRAS, выбранных из мутации KRAS G12C, мутации KRAS G12D, мутации KRAS G12V и мутации KRAS G13. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мутантный рак KRAS.

[00577] Рак включает, в некоторых вариантах реализации, без ограничения, лейкозы (*например*, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз), истинная полицитемия, лимфома (*например*, болезнь Ходжкина или неходжкинская болезнь), макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (*например*, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, аденокарцинома кино, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легких, мелкоклеточная карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, акустическая невринома, олигодендроглиомы, шванномы, нейрофибросаркомы, менингиомы меланомы, нейробластома и ретинобластома).

[00578] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, акустическую неврину, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластома или ретинобластома.

[00579] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой акустическую неврину, астроцитому (*например*, I степень – пилоцитарная астроцитомы, II степень –

астроцитомы низкой степени злокачественности, III степень – анапластическая астроцитомы или IV степень – глиобластома (GBM)), хордома, лимфома ЦНС, краниофарингиома, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, смешанная глиома, глиома зрительного нерва, субэпендимомы, медуллобластома, менингиома, метастатическая опухоль головного мозга, олигодендроглиома, опухоли гипофиза, примитивная нейроэктодермальная (ПНЭО) опухоль или шваннома. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимомы, ювенильная пилоцитарная астроцитомы (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной железы, примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации, изобретения, пациентом является взрослый человек. В некоторых вариантах реализации, пациентом является человек, например, педиатрический пациент.

[00580] Рак включает, в другом варианте осуществления, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный рак (печеночный и желчный протоки), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный тракт (желудочный, колоректальный и двенадцатиперстный), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичек, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, неходжкинская лимфома, опухоли оси позвоночника, глиома ствола головного мозга, аденома гипофиза, рак надпочечников, рак желчного пузыря, множественная миелома, холангиокарцинома, фибросаркома, нейробластома, ретинобластома или комбинация одного или нескольких из вышеуказанных видов рака.

[00581] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, эпителиального рака яичника или рака маточной трубы; папиллярная серозная цистаденокарцинома или папиллярная серозная карцинома матки (UPSC); рак простаты; Рак яичек; рак желчного пузыря; гепатохолангиокарцинома; синовиальная саркома мягких тканей и костей; рабдомиосаркома; остеосаркома; хондросаркома; саркома Юинга; анапластический рак щитовидной железы; аденокортикальная аденома; рак поджелудочной железы; протоковая карцинома поджелудочной железы или аденокарцинома поджелудочной железы; рак желудочно-

кишечного тракта/желудка (GIST); лимфома; плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN); рак слюнных желез; глиома или рак головного мозга; злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, ассоциированные с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемия Вальденстрема; или медуллобластома.

[00582] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака маточной трубы, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластический рак щитовидной железы, аденокарцинома поджелудочной железы, карцинома протоков поджелудочной железы, аденокарцинома поджелудочной железы, глиома, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, связанные с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемия Вальденстрема или медуллобластома.

[00583] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Солидные опухоли обычно состоят из аномальной массы ткани, которая обычно не включает кисты или жидкие участки. В некоторых вариантах реализации, рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или гепатобластомы или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; анального рака; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) или мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ); рака яичников, эпителиального рака яичников, рака яичников или рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC); рака простаты; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарцинома поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, ассоциированной с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00584] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, связанных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00585] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака яичников, рака маточной трубы, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, связанных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00586] В одном варианте осуществления рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой ректальный рак. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак эпителия яичника. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак фаллопиевых труб. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и

костей. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой аденокарциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых аспектах рак представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой MPNST, связанный с нейрофиброматозом-1. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатобластому.

[00587] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Буркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной стадии, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детский рак, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенные опухоли, герминогенные опухоли яичников, гестационные трофобластические опухоли, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, саркому Капоши, рак почки,

гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкемию, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легкого, лимфому, лимфому, связанная со СПИДом, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карцинома из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным раком, рак средней линии с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточное новообразование, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак рта, рак полости рта, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток, плевропальмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточный почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным, плоскоклеточный карциному головы и шеи (HNSCC), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, тройной негативный рак молочной железы (TNBC), гестационную трофобластическую опухоль, неизвестную первичную опухоль, необычный рак у детей, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[00588] В некоторых вариантах реализации, рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая ТНРМЖ), рака шейки матки, колоректального рака, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ), аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкемии (острой

и хронической), глиомы низкой степени злокачественности, рака легкого (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), меланомы, множественной миеломы (ММ), рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки (включая светлоклеточную карциному почки и папиллярно-клеточную карциному почки) и рака желудка.

[00589] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), рак поджелудочной железы, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, нейробластома, другие солидные опухоли или другие гематологические виды рака.

[00590] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому или ОМЛ.

[00591] В настоящем изобретении дополнительно представлены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения рака, ассоциированного с вирусом, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные на вирус папилломы человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызывается вирусом Т-клеточного лейкоза человека типа I (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкоэмические клетки (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, раке носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточном раке головы и шеи и раке клеток Меркеля. (См. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; см. также <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02408886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>).

[00592] В некоторых вариантах реализации, способы или применения, описанные в настоящем документе, ингибируют, уменьшают, останавливают или улучшают рост или распространение рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации, опухоль лечат путем остановки, уменьшения или ингибирования дальнейшего роста рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации, способы или применения, описанные в настоящем документе, увеличивают, или усиливают, или активируют один или несколько иммунных ответов для ингибирования или уменьшения, или остановки, или улучшения роста или распространения рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации, рак или опухоль

лечат путем уменьшения размера (*например*, объема или массы) рака или опухоли по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% относительно размера рака или опухоли до лечения. В некоторых вариантах реализации, рак или опухоли лечат путем уменьшения количества видов рака или опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по отношению к количеству видов рака или опухолей до лечения.

[00593] В некоторых вариантах реализации, пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после начала лечения. В некоторых вариантах реализации, у пациента, получавшего лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, общая выживаемость составляет по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около 14 месяцев, по меньшей мере около 16 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 20 месяцев, по меньшей мере около 22 месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после начала лечения.

[00594] В некоторых вариантах реализации, у пациента, получающего лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, показатель объективного ответа (ПОО) составляет по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, около 35 %, около

40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%.

[00595] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в любом количестве и любым способом введения, эффективным для лечения или уменьшения тяжести рака. Точное количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного агента, его способа введения и тому подобное. Соединения изобретения сформированы в виде единичной дозы для упрощения введения и равномерности дозировки. Выражение "единица лекарственной формы", используемое в настоящем документе, относится к физически дискретной единице соответствующего агента для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее ежедневное применение соединений и композиций настоящего изобретения будет решаться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечится, и от тяжести расстройства; от активности конкретного используемого соединения; от специфической используемой композиции; от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и диеты пациента; от времени введения, пути введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; от продолжительности лечения; лекарственных препаратов, используемых в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением, и подобных факторов, хорошо известных в медицине. Используемые в настоящем документе термины «пациент» или «субъект» означают животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00596] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде орального или назального спрея, или тому подобное, в зависимости от тяжести заболевания или расстройства поддающегося лечению. В некоторых вариантах реализации, ингибитор TEAD может вводиться перорально или парентерально в дозировке от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно около от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, в зависимости от веса тела субъекта ежедневно, один или несколько раз в день, до получения желаемого терапевтического эффекта.

[00597] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные

формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[00598] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии могут быть сформированы согласно способам известным в данной области техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором, суспензией или эмульсией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствором в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, это - вода, раствор Рингера, U.S.P и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспензионной среды используются стерильные, фиксированные масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в подготовке инъекции используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00599] Инъекционные композиции могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериальный фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

[00600] Для того, чтобы продлить действие соединения настоящего изобретения, часто желательно замедлить всасывание вещества из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения потом зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в носителе-масле. Инъекционные депо формы получают

путем образования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количества вещества к количеству полимера и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо формы готовят путем улавливания соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями тела.

[00601] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00602] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат, и/или а) наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и акация, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, д) раствором тормозящего вещества, такого как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, ж) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, з) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

[00603] Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как

энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих составов, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00604] Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области формирования фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, как это обычной на практике, дополнительные вещества, *иные*, чем инертные разбавители, например, смазки для таблетирования и другие соединения, помогающие в таблетировании, такие как, стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные вещества. Они необязательно могут содержать контрастные агенты, а также могут быть композициями, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно, в отсроченном порядке. Примеры капсулирующих составов, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00605] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения настоящего изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивается в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические композиции, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как находящиеся в пределах объема данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в

обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования смеси в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для улучшения прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем использования контролирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00606] Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие данное изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

[00588] Описанные в настоящем документе ингибиторы TEAD могут быть получены способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники. Кроме того, некоторые ингибиторы TEAD можно получить, как описано в *in Pobbati et al.*, “Targeting the Central Pocket in Human Transcription Factor TEAD as a Potential Cancer Therapeutic Strategy,” *Structure* 2015, 23, 2076–2086; *Gibault et al.*, “Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains (TEADs),” *J. Med. Chem.* 2018, 61, 5057-5072; *Bum-Erdene et al.*, “Small-Molecule Covalent Modification of Conserved Cysteine Leads to Allosteric Inhibition of the TEAD•Yap Protein-Protein Interaction,” *Cell Chemical Biology* 2019, 26, 1–12; *Holden et al.*, “Small Molecule Dysregulation of TEAD Lipidation Induces a Dominant-Negative Inhibition of HippoPathway Signaling,” *Cell Reports* 2020, 31, 107809; и следующие международные заявки и заявки США, WO 2017/053706, WO 2017/111076, WO 2018/204532, WO 2018/235926, US 20190010136, WO 2019/040380, WO 2019/113236, WO 2019/222431, WO 2019/232216, WO 2020/051099, WO 2020/081572, WO 2020/097389, WO 2020/190774, WO 2020/214734, WO 2020/243415 и WO 2020/243423, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Пример 1. Влияния ингибитора TEAD T-A-32, ингибитора EGFR осимертиниба, ингибитора MEK траметиниба и их комбинаций на индукцию апоптоза в клеточных линиях HCC4006 и HCC827

[00589] В этом исследовании была определена способность T-A-32 усиливать апоптоз в комбинации с осимертинибом и траметинибом в клеточных линиях, мутантных по рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), и в комбинации с траметинибом в вирусном онкогене крысиной саркомы Кирстена (KRAS) или вирусной саркоме мыши *v raf* онкогенный гомолог B (BRAF) мутантных раковых клеточных линий.

[00590] Протестированы три мутантные клеточные линии EGFR (HCC4006, HCC827 и NCI-H1975), 5 мутантных клеточных линий KRAS (A549, HCT116, Capan-2, Calu-1 и LoVo) и 1 мутантная клеточная линия BRAF (A2058) показаний множественного рака. Мутантные клеточные линии EGFR обрабатывали одним агентом Т-А-32, осимертинибом, (ингибитором EGFR) или траметинибом (ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы [МЕК]); двойной комбинацией осимертиниба и траметиниба; или тройной комбинацией Т-А-32, осимертиниба и траметиниба в формате 96-луночного планшета. Мутантные клеточные линии KRAS и BRAF обрабатывали одним агентом Т-А-32 или траметинибом, или двойной комбинацией Т-А-32 и траметиниба в формате 96-луночного планшета. Индукцию апоптоза оценивали путем наблюдения за активацией каспазы-3/7 с использованием зонда, который генерирует ярко-зеленую флуоресценцию при расщеплении пептида DEVD активированной каспазой-3/7 в качестве раннего индикатора апоптоза каждые 2 часа в течение около 96 часов.

[00591] Все клеточные линии культивировали в рекомендованной среде с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS) при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂, до достижения по меньшей мере 80% конфлюэнтности следующим образом:

Клетки HCC4006, HCC827 и NCI-H1975 в Мемориальном институте Розуэлл-Парк 1640 + 10% FBS

Клетки A2058 в среде Игла модифицированной Дульбекко + 10% FBS

Клетки HCT-116, Capan-2 и Calu-1 в McCoy's 5A + 10% FBS

клетки LoVo и A549 в F 12K + 10% FBS

[00592] Клетки обрабатывали трипсином, подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток и прибавляли во все лунки 96-луночного планшета по 3000 клеток/лунку в 100 мкл соответствующей среды (по 1 планшету на каждую клеточную линию). На следующий день соединения разводили в ДМСО до концентрации 1000X. Получали реагент CELLEVENT Caspase-3/7 Green READYPROBE в соответствии с инструкциями производителя путем добавления 1 капли реагента READYPROBE в 1 мл соответствующей среды. Соединения разбавляли смесью READYPROBE/среда до 3-кратной концентрации и прибавляли к клеткам 50 мкл. Затем планшеты сканировали каждые 2 часа с использованием системы анализа живых клеток Incucyte S3 (Sartorius) в течение от 72 до 136 часов в зависимости от клеточной линии. В ходе эксперимента планшеты поддерживали при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂.

[00593] Результаты демонстрируют, что тройная комбинация Т-А-32, осимертиниба и траметиниба усиливает апоптоз в клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией EGFR (HCC4006 (Фиг. 1), HCC827 (Фиг. 1) и NCI-H1975) по сравнению

с лечением тремя отдельными препаратами и двойной комбинацией осимертиниба и траметиниба. Т-А-32 в комбинации с траметинибом усиливал апоптоз мутантных клеточных линий KRAS (A549, HCT-116, Capan 2, Calu 1 и LoVo) и BRAF (A2058) при множественных онкологических заболеваниях по сравнению с лечением одним агентом в отдельности.

Пример 2. Действие ингибитора TEAD Т-А-32, ингибитора EGFR осимертиниба, ингибитора MEK траметиниба и их комбинаций на рост опухоли H1975 в мышинной модели ксенотрансплантата рака легкого с мутацией H1975 EGFR

[00594] Это исследование определило противоопухолевую активность *in vivo* Т-А-32, вводимого в комбинации с осимертинибом, ингибитором EGFR, и траметинибом, ингибитором MEK. Эта комбинация была протестирована на иммунодефицитных бестимусных мышах (Nu/Nu), несущих ксенотрансплантаты немелкоклеточных легких человека H1975. H1975 был выбран в качестве модели ксенотрансплантата, потому что H1975 содержит мутации EGFR T790M/C797S/L858R. T970M является хорошо известной точечной мутацией устойчивости к осимертинибу, а L858R также известна как мутация активации EGFR. Результаты показали, что Т-А-32 в комбинации с траметинибом и осимертинибом обладает значительной противоопухолевой активностью по сравнению с контрольным носителем у самок мышей Nu/Nu, несущих установленные ксенотрансплантаты немелкоклеточного рака легкого человека H1975.

[00595] Самкам мышей Nu/Nu в возрасте от шести до 9 недель подкожно инокулировали 2×10^6 клеток немелкоклеточного рака легких человека H1975 в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с помощью штангенциркуля и рассчитывали средний объем опухоли (MTV). Когда MTV достигал около 177 мм^3 , животных рандомизировали в лечебные группы (n = 10/группа) и перорально (п/о) давали либо контрольный носитель (5% ДМСО + 95% ПЭГ 400 (носитель 1) + 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,2% Tween-80 (носитель 2) + 1% Tween 80 (носитель 3)), либо Т-А-32 в дозе 75 мг/кг, осимертиниб в дозе 2,5 мг/кг или траметиниб в дозе 1 мг/кг QD в течение 18 дней.

[00596] Лечение начинали в день 0, размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю, и исследование заканчивали, когда средний размер опухолей контрольного носителя составлял приблизительно 1600 мм^3 . Процент TGI рассчитывали на 18-й день, когда контрольный MTV достигал максимально допустимого объема опухоли. Для каждой группы определяли среднее максимальное изменение массы тела.

[00597] Как показано в настоящем документе, лечение Т-А-32, вводимым перорально в дозе 75 мг/кг QD (один раз в день) в комбинации с осимертинибом, приводило к значительной противоопухолевой активности по сравнению с контрольным носителем (TGI

= 88%; $p < 0,001$). Лечение траметинибом в дозе 1 мг/кг в комбинации с осимертинибом в дозе 2,5 мг/кг приводило к значительной противоопухолевой активности по сравнению с контрольным носителем (TGI = 71%; $p < 0,001$).

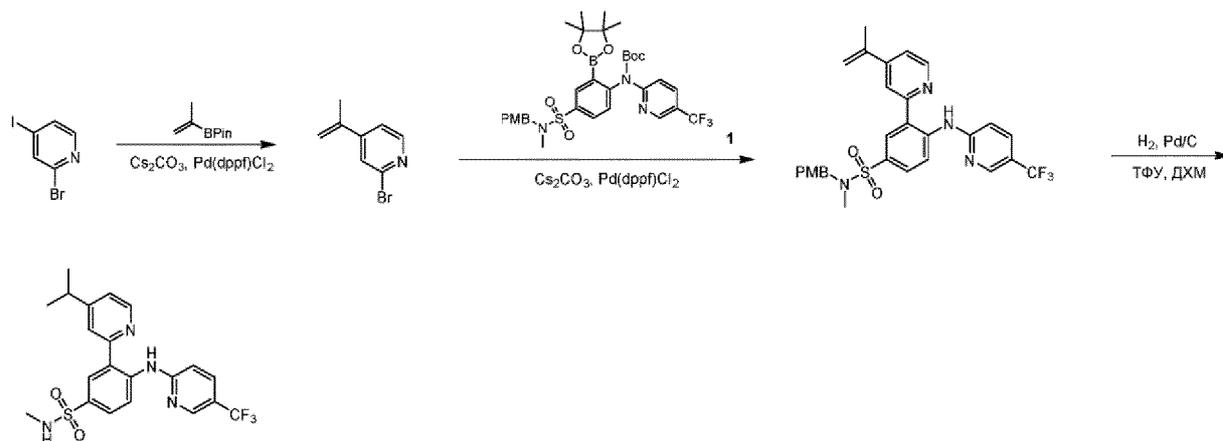
[00598] Лечение Т-А-32 в комбинации с траметинибом и осимертинибом приводило к наибольшей значимой противоопухолевой активности (TGI = 99%; $p < 0,001$). В этом исследовании не наблюдалось потери массы тела.

[00599] Соответственно, как показано на Фиг. 2, комбинация Т-А-32 и осимертиниба приводила к синергическим эффектам и значимому ингибированию роста опухоли, а тройная комбинация Т-А-32, осимертиниба и траметиниба продемонстрировала синергическое подавление роста опухоли, приводящее к полной регрессии в этой лечебной группе.

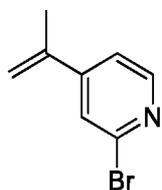
Пример 3: Синтез некоторых иллюстративных ингибиторов TEAD

[00600] Некоторые иллюстративные соединения получают, как описано ниже.

Т-С-3



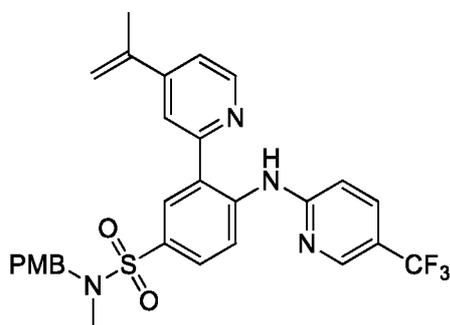
Стадия 1: 2-Бром-4-изопропенилпиридин



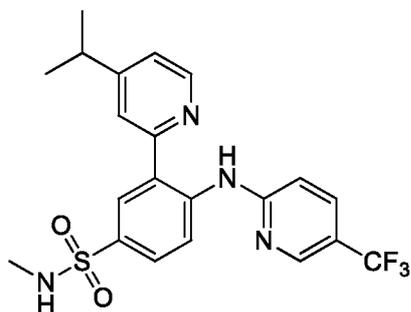
[00601] Смесь 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (660 мг, 3,93 ммоль, 1 экв.), 2-бром-4-йодпиридина (2 г, 7,04 ммоль, 1,8 экв.), Cs_2CO_3 (3,82 г, 11,73 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (143,09 мг, 195,56 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (45 мл) и H_2O (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,50$) показала, что осталось 10% исходного материала, и было обнаружено одно большое новое пятно с более низкой полярностью. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные

органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,50$) с получением 2-бром-4-изопропенилпиридина (650 мг, 3,15 ммоль, выход 80,6%, чистота 96,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,31 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 1,5, 5,1$ Гц, 1H), 5,65-5,50 (м, 1H), 5,35-5,25 (м, 1H), 2,13 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 198,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-(4-Изопропенил-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид

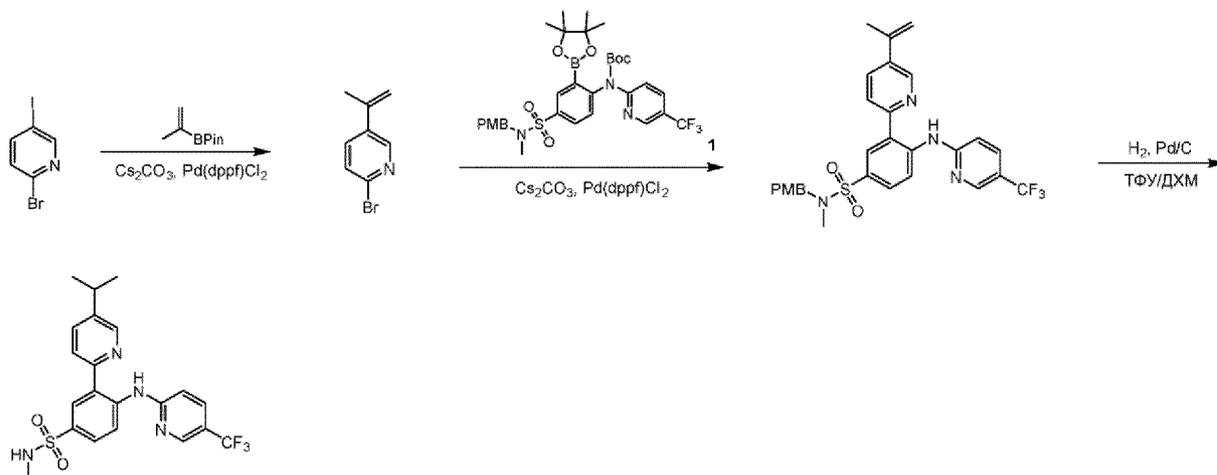


[00602] Смесь 2-бром-4-изопропенилпиридина (60 мг, 290,82 мкмоль, чистота 96%, 1 экв.), *трет*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамойл]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (211,16 мг, 290,46 мкмоль, чистота 93,2 %, 9,99e-1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19,20 мг, 26,24 мкмоль, 9,02e-2 экв.), Cs_2CO_3 (288,00 мг, 883,93 мкмоль, 3,04 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,20$) с получением 3-(4-изопропенил-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (140 мг, 233,90 мкмоль, выход 80,4%, чистота 95,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,24 (с, 1H), 8,82 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J = 2,1, 8,9$ Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,75 (дд, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 1,7, 5,3$ Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,91 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 2H), 5,68-5,60 (м, 1H), 5,42-5,34 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,83-3,77 (м, 3H), 2,65-2,60 (м, 3H), 2,22 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 569,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

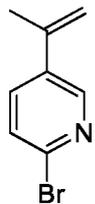


[00603] К раствору 3-(4-изопронил-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (140 мг, 233,90 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли Pd/C (140 мг, 132,08 мкмоль, чистота 10%, 0,5 экв.). Смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавляли ДХМ (дихлорметан) (10 мл) и ТФУ (трифторуксусная кислота) (1 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и прибавляли NH₃·H₂O до pH=8 с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN], В%: 60%-90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(4-изопропил-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид (20,41 мг, 45,31 мкмоль, выход 19,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,28 (шир. с, 1H), 8,74 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,61 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J* = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,90 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,03 (спт, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,72 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,34 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 451,1 [M+H]⁺.

Т-С-4

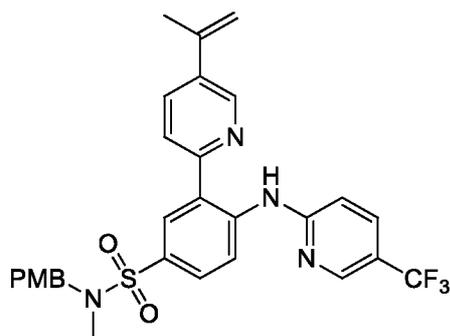


Стадия 1: 2-Бром-5-изопропенилпиридин



[00604] Смесь 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 2,98 ммоль, 1 экв.), 2-бром-5-йодпиридина (1,52 г, 5,35 ммоль, 1,80 экв.), Cs₂CO₃ (2,90 г, 8,92 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (215,86 мг, 295,01 мкмоль, 9,91e-2 экв.) в 1,4-диоксане (60 мл) и H₂O (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65) показала, что исходный материал полностью израсходован. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65) с получением 2-бром-5-изопропенилпиридина (390 мг, 1,87 ммоль, выход 62,9%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,45 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 2,6, 8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,45-5,40 (м, 1H), 5,23-5,20 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 3H).

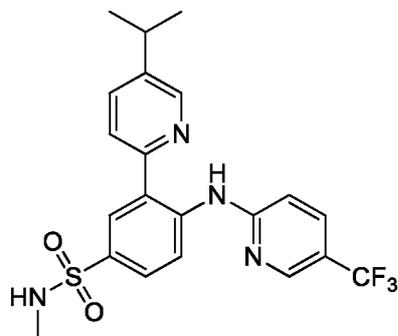
Стадия 2: 3-(5-Изопропенил-2-пиридил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00605] Смесь 2-бром-5-изопропенилпиридина (40 мг, 191,86 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.), *tert*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамойл]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (140 мг, 185,97 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.), Cs₂CO₃ (190,00 мг, 583,14 мкмоль, 3,04 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 19,13 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные

органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,40) с получением 3-(5-изопропенил-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 137,88 мкмоль, выход 71,9%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,53 (шир. с, 1H), 8,83 (дд, *J* = 3,2, 5,5 Гц, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,76 (дд, *J* = 2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 5,58-5,54 (м, 1H), 5,33-5,27 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 569,2 [M+H]⁺.

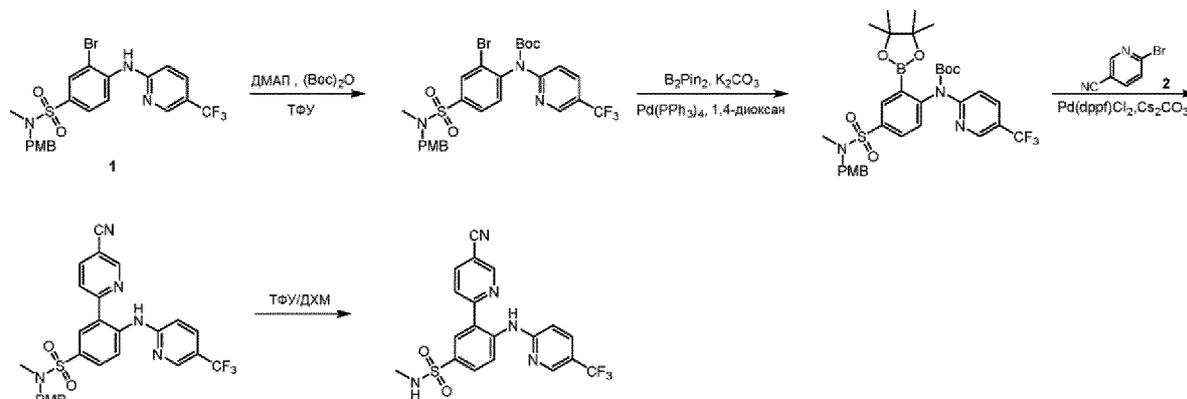
Стадия _____ 3: **3-(5-Изопропил-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



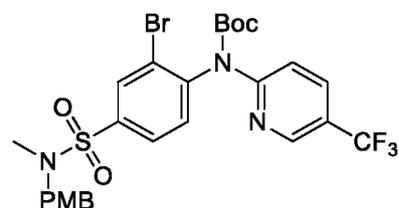
[00606] К раствору 3-(5-изопропенил-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 120,65 мкмоль, чистота 98%, 1 экв.) в MeOH (35 мл) прибавляли Pd/C (70 мг, чистота 10%). Смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и ТФУ (1 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и прибавляли NH₃·H₂O до pH=8 с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN], В%: 65%-95%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(5-изопропил-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,68 мг, 34,81 мкмоль, выход 28,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,45 (шир. с, 1H), 8,75 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,74 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3,05 (тд, *J*

= 7,0, 13,9 Гц, 1H), 2,71 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H), 1,36 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 451,2 $[M+H]^+$.

Т-С-5

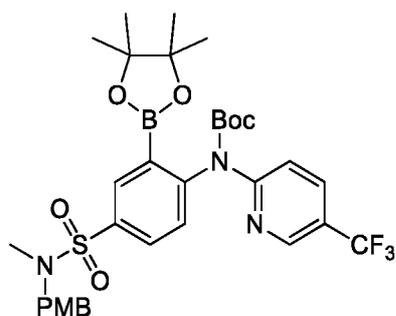


Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[2-бром-4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат



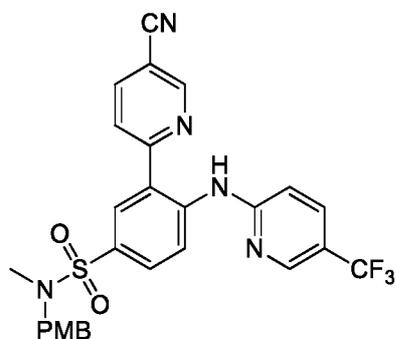
[00607] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (2 г, 3,69 ммоль, 97,8%, 1 экв.) в ТГФ (35 мл), прибавляли ДМАП (450,57 мг, 3,69 ммоль, 1 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,41 г, 11,06 ммоль, 2,54 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,60$) с получением *трет*-бутил *N*-[2-бром-4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (2,42 г, 3,68 ммоль, выход 99,8%, чистота 95,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,46 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J = 2,1, 8,9$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,45 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 630,0, 632,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат



[00608] К раствору *tert*-бутил *N*-[2-бром-4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (2,1 г, 3,19 ммоль, 95,9%, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,06 г, 15,97 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл), прибавляли K_2CO_3 (882,93 мг, 6,39 ммоль, 2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (369,12 мг, 319,43 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 три раза и перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток прибавляли к воде (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,65$) с получением *tert*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (1,5 г, 2,06 ммоль, выход 64,6%, чистота 93,2%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,34–8,25 (м, 2H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,40 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,14 (с, 12H); ЭС-ЖХМС m/z 678,2 $[M+H]^+$.

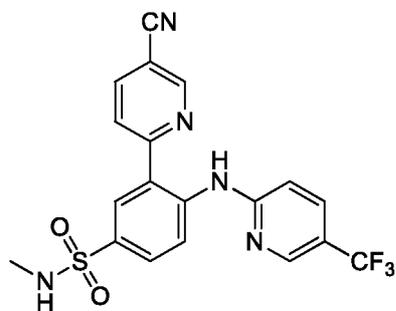
Стадия 3: **3-(5-Циано-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



[00609] К раствору *tert*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-

пиридил]карбамата (150 мг, 206,34 мкмоль, 93,2%, 1 экв.) и 6-бромпиридин-3-карбонитрила (43,72 мг, 226,97 мкмоль, 95%, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (134,46 мг, 412,67 мкмоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (15,10 мг, 20,63 мкмоль, 0,1 экв.) и 6-бромпиридин-3-карбонитрил (43,72 мг, 226,97 мкмоль, 95%, 1,1 экв.). Через смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и перемешивали в микроволновой печи при 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь прибавляли к насыщенному раствору NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45) с получением 3-(5-циано-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (40 мг, 66,19 мкмоль, выход 32,1%, чистота 91,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,90 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,83 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18–8,14 (м, 2H), 7,98 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,96 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,65 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 554,4 [M+H]⁺.

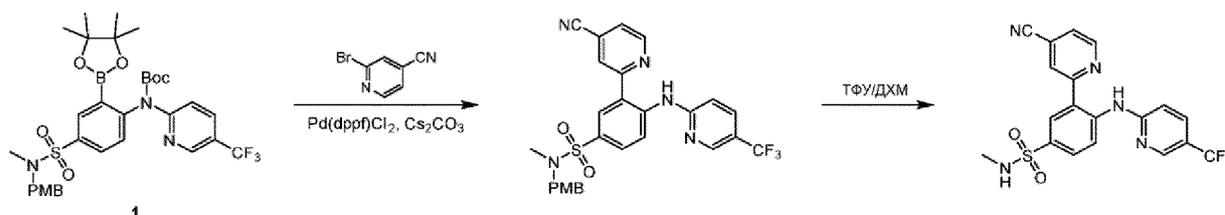
Стадия _____ 4: **3-(5-Циано-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



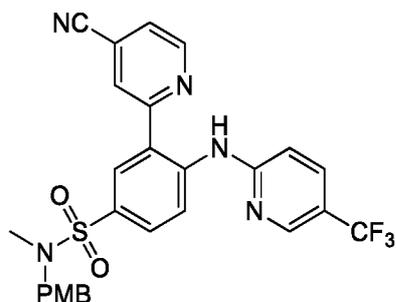
[00610] К перемешиваемому раствору 3-(5-циано-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (40 мг, 66,19 мкмоль, 91,6%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 204,05 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь прибавляли к насыщенному раствору NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%:50%-80%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 3-(5-циано-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-

пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,13 мг, 34,91 мкмоль, выход 52,7%, 100,0% чистота) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,66 (с, 1H), 9,18 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,41 (дд, $J = 2,3, 8,4$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 2,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J = 2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J = 4,7$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T-C-7



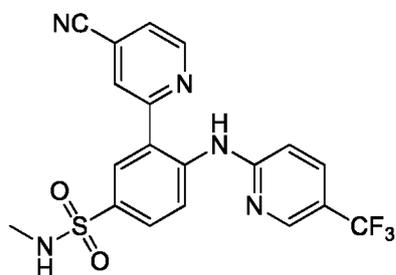
Стадия 1: **3-(4-Циано-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



[00611] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (300 мг, 412,67 мкмоль, 93,2%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) прибавляли Cs_2CO_3 (268,91 мг, 825,34 мкмоль, 2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30,20 мг, 41,27 мкмоль, 0,1 экв.) и 2-бромпиридин-4-карбонитрил (90,63 мг, 495,20 мкмоль, 1,2 экв.). Через смесь барботировали N_2 в течение 3 мин и перемешивали в микроволновой печи при 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь прибавляли к насыщенному раствору NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,35$) с получением 3-(4-циано-2-пиридил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 325,17 мкмоль, выход 78,8%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,02 (с, 1H), 8,98 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,56-8,48 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 2,3, 8,9$ Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J =$

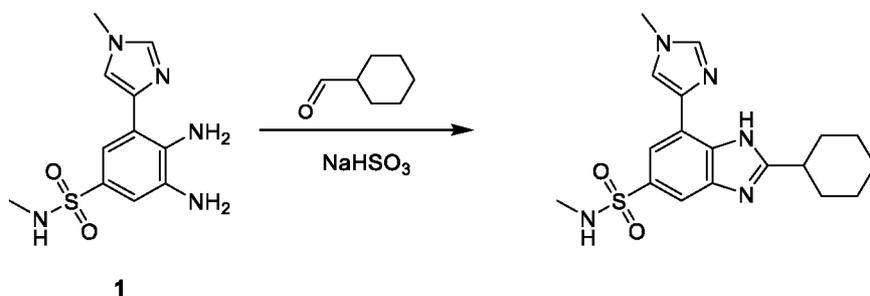
8,9 Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,57 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 554,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: **3-(4-Циано-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**

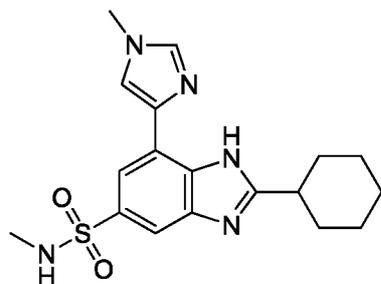


[00612] К перемешиваемому раствору 3-(4-циано-2-пиридил)-*N*-[[4-метоксифенил]метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 325,17 мкмоль, 90%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 41,54 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь прибавляли к насыщенному раствору NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10$ мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%:39%-69%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 3-(4-циано-2-пиридил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (18,1 мг, 41,76 мкмоль, выход 12,8%, 100,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 11,84 (с, 1H), 8,91 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (дд, $J = 2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 1,2, 5,0$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,53 (к, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,74 (д, $J = 5,3$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 434,1 $[M+H]^+$.

T-C-12

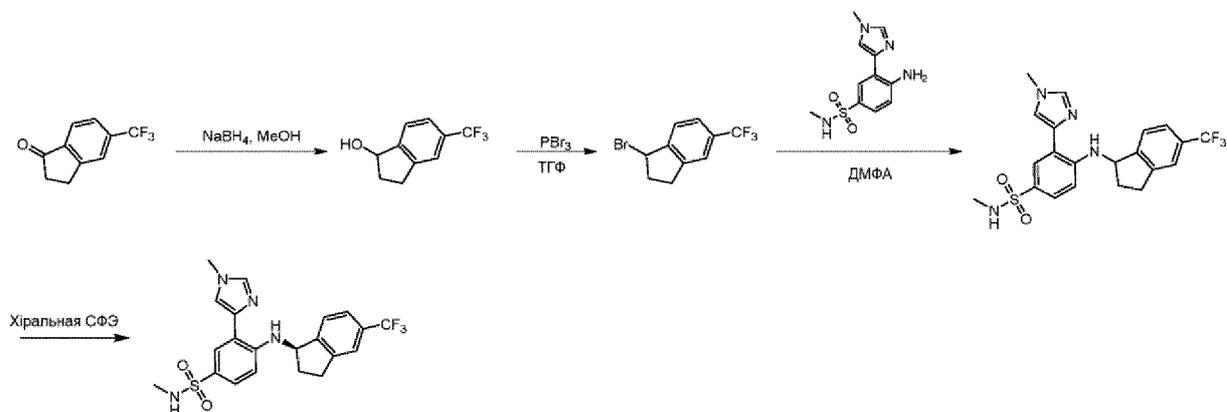


Стадия 1: **2-Циклогексил-*N*-метил-7-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-сульфонамид**

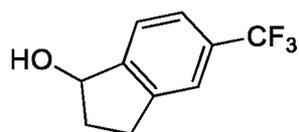


[00613] К раствору 3,4-диамино-*N*-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 255,92 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли гидросульфит натрия (7,99 мг, 76,78 мкмоль, 0,3 экв.), циклогексанкарбальдегид (30,14 мг, 268,72 мкмоль, 32,34 мкл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140 °С в течение 2 часов. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ ([вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 26%-56%), с последующей лиофилизацией с получением 2-циклогексил-*N*-метил-7-(1-метилимидазол-4-ил)-1*H*-бензимидазол-5-сульфонамида (27,23 мг, 72,25 мкмоль, выход 28,2%, чистота 99,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,21 (с, 2H), 7,70 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,86 (д, J = 3,5, 13,0 Гц, 2H), 1,78-1,65 (м, 3H), 1,50-1,41 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 374,2 [M+H]⁺.

Т-С-13 и Т-С-14 (изомеры Т-С-173)



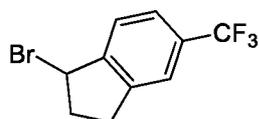
Стадия 1: 5-(Трифторметил)индан-1-ол



[00614] К раствору 5-(трифторметил)индан-1-она (500,00 мг, 2,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) прибавляли NaBH₄ (141,75 мг, 3,75 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 0,5 ч медленно прибавляли MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 10/1, R_f = 0,48) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при

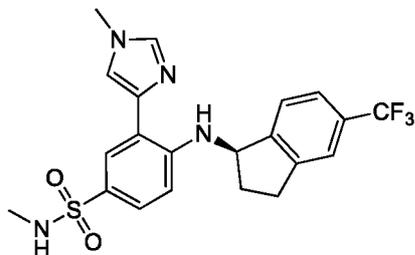
пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(трифторметил)индан-1-ола (500 мг, 2,37 ммоль, выход 95,0%, чистота 96,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,52 (с, 3H), 5,29 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,19–3,04 (м, 1H), 2,92–2,84 (м, 1H), 2,61–2,53 (м, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H); ЭС-ЖХМС: желаемая ms не найдена.

Стадия 2: 1-Бром-5-(трифторметил)индан



[00615] К раствору 5-(трифторметил)индан-1-ола (410 мг, 1,95 ммоль, 96%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли PBr₃ (1,58 г, 5,84 ммоль, 782,92 мкл, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. ТСХ (чистый ПЭ, R_f = 0,10) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовались два новых пятна. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-бром-5-(трифторметил)индана (500 мг, 1,32 ммоль, выход 67,8%, чистота 70,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 5,55 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,27–3,22 (м, 1H), 2,96–2,93 (м, 1H), 2,72–2,62 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,8 Гц, 1H).

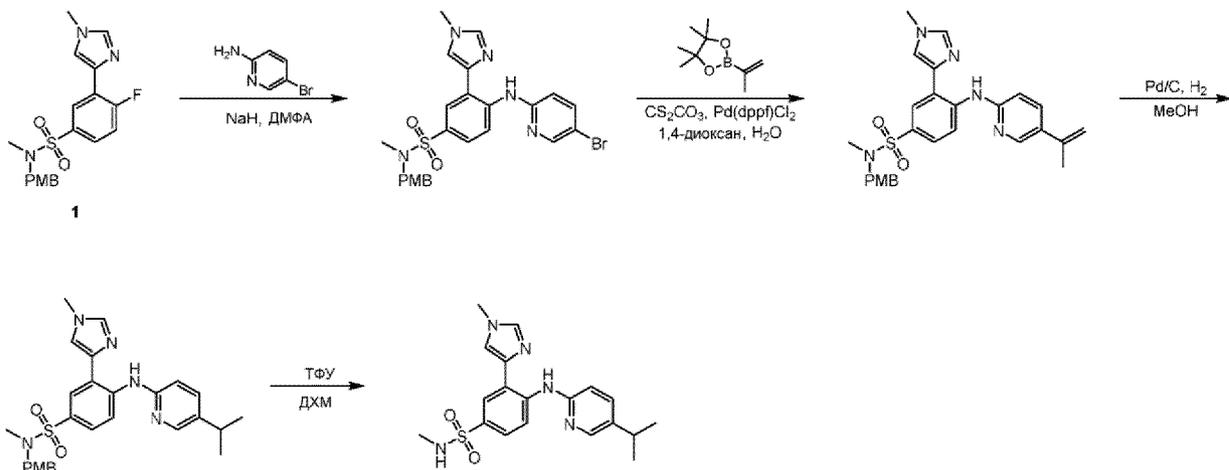
Стадия 3: N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-5-(трифторметил)индан-1-ил]амино]бензолсульфонамид



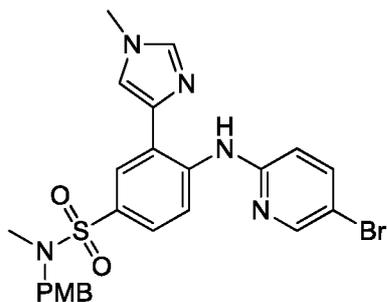
[00616] К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (263,74 мг, 792,25 мкмоль, 80%, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли ДИЭА (255,97 мг, 1,98 ммоль, 344,98 мкл, 3 экв.), с последующим добавлением 1-бром-5-(трифторметил)индана

(250,00 мг, 660,20 мкмоль, 70%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-65%, 14 мин) с последующей лиофилизацией с получением продукта, который разделяли с помощью СФЭ (сверхкритическая флюидная экстракция) (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O MeOH]; В%: 35%-35%, мин) с выходом пика 1 (R_t = 1,712 мин) и пик 2 (R_t = 2,144 мин). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(1R)*-5-(трифторметил)индан-1-ил]амино]бензолсульфонамида (9,05 мг, 20,09 мкмоль, выход 3,0%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 1,712, ee = 100%, [α]^{28,2}_D = -44,000 (MeOH, c = 0,05 г/100 мл)) в виде твердого вещества зеленого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,12 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,16 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,28-4,13 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,16-3,07 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,67 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 451,2 [M+H]⁺.

Т-С-15

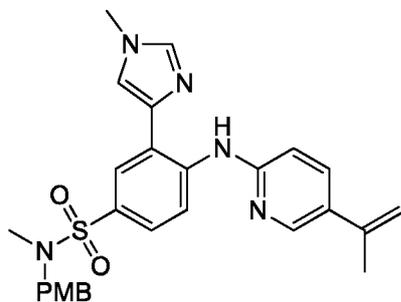


Стадия 1: 4-[(5-Бром-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид



[00617] К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-2-амина (319,86 мг, 1,85 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли NaH (221,83 мг, 5,55 ммоль, 60%, 9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Прибавляли 4-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид (300 мг, 616,26 мкмоль, чистота 80,0%, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 120 °С в течение 11,5 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,28) с получением 4-[(5-бром-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (180 мг, 321,87 мкмоль, выход 52,2%, чистота 97,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,90 (с, 1H), 8,80 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,67–7,62 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,35 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 6,90–6,81 (м, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,81 (д, *J* = 1,1 Гц, 6H), 2,58 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 542,0, 544,0 [M+H]⁺.

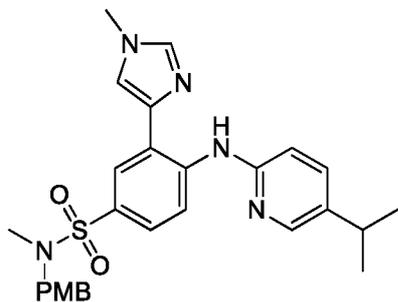
Стадия 2: 4-[(5-Изопропенил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид



[00618] К перемешиваемому раствору 4-[(5-бром-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 178,82 мкмоль, чистота 97,0%, 1 экв.) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (45,07 мг, 268,23 мкмоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл)

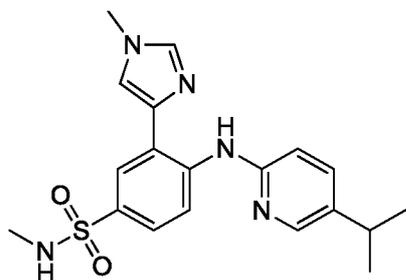
прибавляли Cs₂CO₃ (116,53 мг, 357,64 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (13,08 мг, 17,88 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течении 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,41) с получением 4-[(5-изопропенил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 155,67 мкмоль, выход 87,1%, чистота 98,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,39 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,7 Гц, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 5,36 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-[(5-Изопропил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид



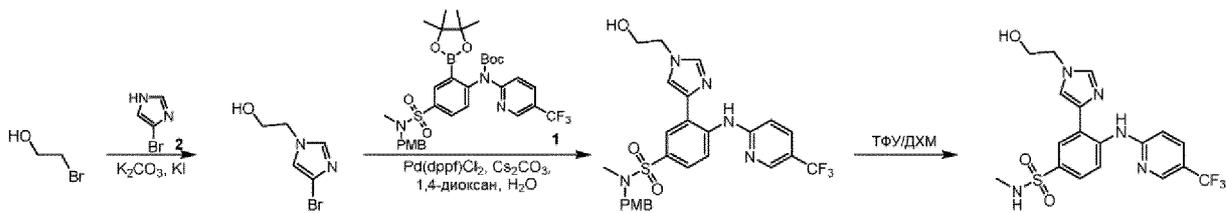
[00619] К перемешиваемому раствору 4-[(5-изопропенил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 155,67 мкмоль, чистота 98,0%, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) прибавляли Pd/C (100 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 Пси) в течение 1 часа при температуре 25 °С. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(5-изопропил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (63 мг, 124,60 мкмоль, выход 80,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,55 (с, 1H), 8,73 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,80 (д, *J* = 3,7 Гц, 6H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,27 (д, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 506,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-[(5-Изопропил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид

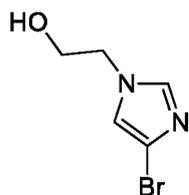


[00620] К перемешиваемому раствору 4-[(5-изопропил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (63 мг, 124,60 мкмоль, чистота 100,0%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) прибавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 216,80 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 48%-78%, 10 мин) с получением 4-[(5-изопропил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (21,17 мг, 54,92 мкмоль, выход 44,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,84 (с, 1H), 8,69 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,97–7,90 (м, 2H), 7,80 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,20–7,07 (м, 1H), 6,91 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,90–2,85 (м, 1H), 2,41 (д, *J* = 5,0 Гц, 3H), 1,21 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 386,2 [M+H]⁺.

T-C-17



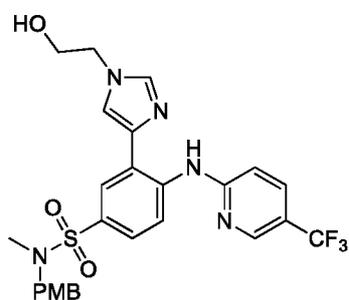
Стадия 1: 2-(4-Бромимидазол-1-ил)этанол



[00621] К раствору 2-бромэтанол (2,55 г, 20,41 ммоль, 1,45 мл, 3 экв.) в ДМФА (40 мл) прибавляли KI (1,13 г, 6,80 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (8,87 г, 27,22 ммоль, 4 экв.) и 4-бром-1H-имидазол (1 г, 6,80 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 0/1, R_f = 0,11) показала, что исходный материал полностью

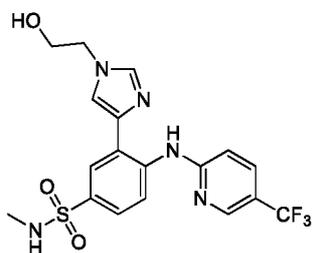
израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 0/1, R_f = 0,11) с получением 2-(4-бромимидазол-1-ил)этанола (1,1 г, 3,46 ммоль, выход 50,8%, чистота 60,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,02–3,99 (м, 2H), 3,91–3,85 (м, 3H).

Стадия 2: 3-[1-(2-Гидроксиэтил)имидазол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



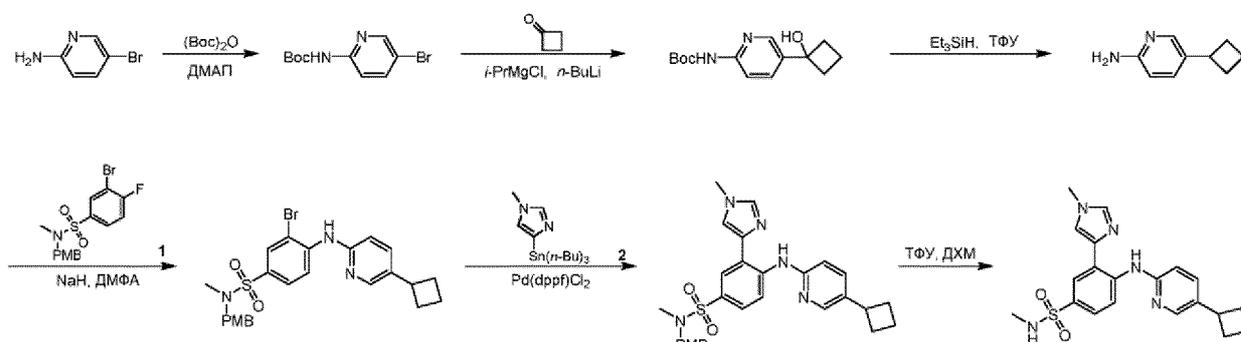
[00622] К раствору 2-(4-бромимидазол-1-ил)этанола (250 мг, 785,24 мкмоль, чистота 60%, 1 экв.) в H₂O (5 мл) и 1,4-диоксана (15 мл) прибавляли *трет*-бутил N-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат (729,80 мг, 785,24 мкмоль, чистота 72,9%, 1 экв.), Cs₂CO₃ (767,53 мг, 2,36 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (57,46 мг, 78,52 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,10) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, R_f = 0,10) с получением 3-[1-(2-гидроксиэтил)имидазол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 74,61 мкмоль, выход 9,5%, чистота 83,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,23 (с, 1H), 8,95 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75–7,65 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,20 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 562,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-[1-(2-Гидроксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид

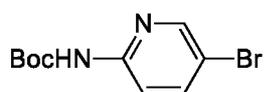


[00623] К раствору 3-[1-(2-гидроксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 74,61 мкмоль, чистота 83,8%, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) прибавляли ТФУ (645,26 мг, 5,66 ммоль, 419,00 мкл, 75,85 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 34%-64%, 10 мин) с получением 3-[1-(2-гидроксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (16,97 мг, 38,44 мкмоль, выход 51,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,09 (с, 1H), 8,89 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,03 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,15 (д, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,68 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

T-C-18

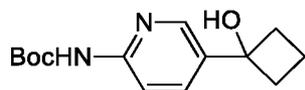


Стадия 1: трет-Бутил *N*-(5-бром-2-пиридил)карбамат



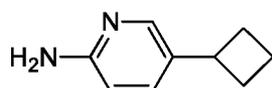
[00624] К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-2-амин (4 г, 23,12 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) прибавляли ДМАП (4,24 г, 34,68 ммоль, 1,5 экв.) и (Вос)₂O (6,06 г, 27,74 ммоль, 6,37 мл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 4 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,57) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено много новых пятен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 100/5, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,57) с получением *трет*-бутил *N*-[5-бром-2-пиридил]карбамата (1,9 г, 6,96 ммоль, выход 30,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 8,27-8,09 (м, 1H), 7,92 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 2,3, 8,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 273,2, 275,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[5-(1-гидроксициклобутил)-2-пиридил]карбамат



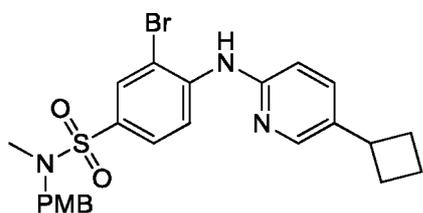
[00625] К раствору *трет*-бутил *N*-[5-бром-2-пиридил]карбамата (200 мг, 732,26 мкмоль, чистота 100,0%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли *i*-PrMgCl (2 М, 366,13 мкл, 1 экв.) по каплям в атмосфере N₂ при -10 °С и перемешивали в течение 5 мин. *n*-BuLi (2,5 М, 732,26 мкл, 2,5 экв.) прибавляли по каплям в атмосфере N₂ при -30 °С и перемешивали в течение 5 мин. В атмосфере азота при -30 °С прибавляли раствор циклобутанона (76,99 мг, 1,10 ммоль, 82,07 мкл, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -30 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,28) с получением *трет*-бутил *N*-[5-(1-гидроксициклобутил)-2-пиридил]карбамата (130 мг, 477,07 мкмоль, выход 65,2%, 97,0 % чистоты) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,68 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 5,64-5,56 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 2H), 1,91-1,86 (м, 1H), 1,64-1,58 (м, 1H), 1,46 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 265,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-Циклобутилпиридин-2-амин



[00626] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[5-(1-гидроксициклобутил)-2-пиридил]карбамата (120 мг, 440,38 мкмоль, чистота 97,0%, 1 экв.) в триэтилсилане (1,09 г, 9,39 ммоль, 1,5 мл, 21,33 экв.) прибавляли ТФУ (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 мл, 46,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разводили в H₂O (10 мл), доводили уровень pH до 9 насыщенным водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,17) с получением 5-циклобутилпиридин-2-амина (65 мг, 434,20 мкмоль, выход 98,6%, чистота 99,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,74 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 6,40 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 2,22-2,16 (м, 3H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 149,4 [M+H]⁺.

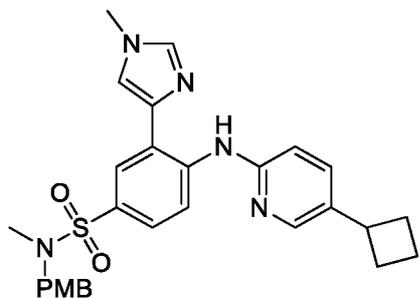
Стадия 4: 3-Бром-4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамид



[00627] К раствору 5-циклобутилпиридин-2-амина (55 мг, 367,40 мкмоль, чистота 99,0%, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) прибавляли NaNH (44,08 мг, 1,10 ммоль, 60%, 3 экв.) при 0 °С и перемешивали 0,5 часа. Прибавляли 3-бром-4-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамид (150,15 мг, 367,40 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 11,5 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,56) с получением 3-бром-4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамида (140 мг, 265,66 мкмоль, выход 72,3%, чистота 98,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,48 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,71 (дд, *J* = 2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,26–7,22 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,91 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,89-6,88 (м, 1H), 6,88-

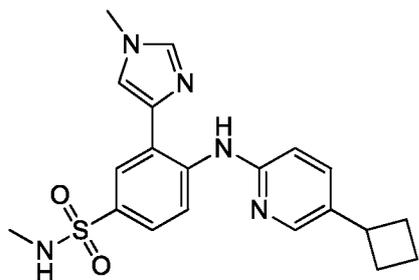
6,86 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,57-3,50 (м, 1H), 2,60-2,58 (м, 3H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,45-2,28 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 516,1, 518,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 4-[(5-Циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид



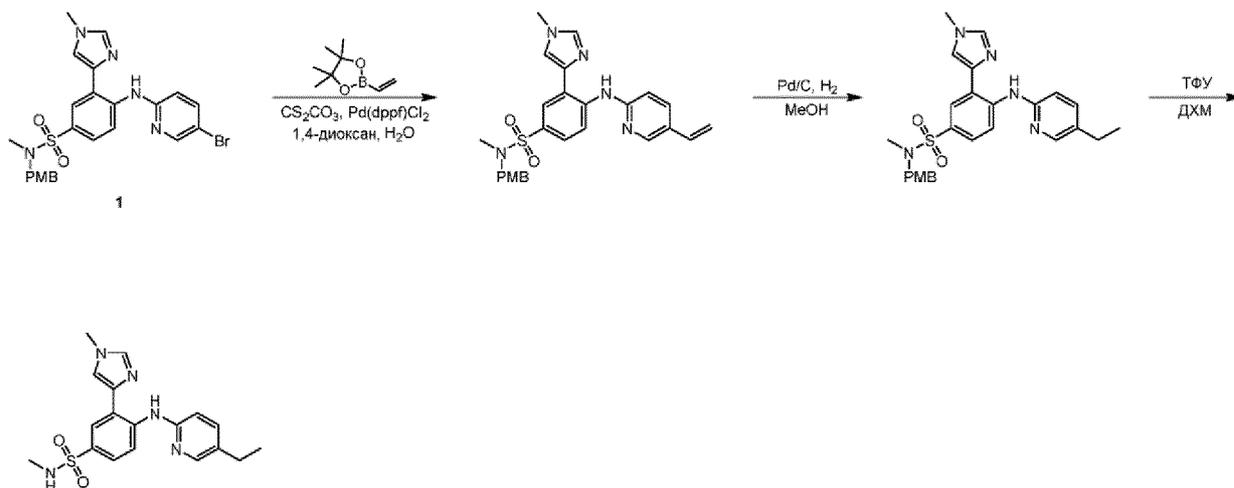
[00628] К перемешиваемому раствору 3-бром-4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамида (100 мг, 189,76 мкмоль, чистота 98,0 %, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (284,56 мг, 759,03 мкмоль, чистота 99,0%, 4 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (13,88 мг, 18,98 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ $EtOAc$ = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ $EtOAc$ = 1/1, R_f = 0,21) с получением 4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (55 мг, 106,25 мкмоль, выход 56,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 11,56 (с, 1H), 8,74 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,92 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,80 (д, J = 2,9 Гц, 6H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,41-2,31 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 518,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 4-[(5-Циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид

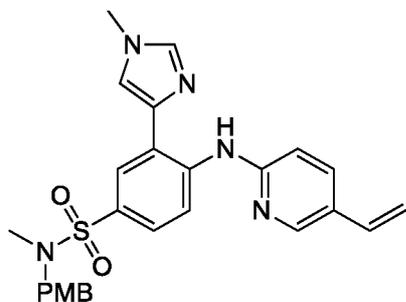


[00629] К перемешиваемому раствору 4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 96,59 мкмоль, чистота 100,0%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,00 мл, 279,66 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением 4-[(5-циклобутил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (34,31 мг, 86,32 мкмоль, выход 89,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,87 (с, 1H), 8,69 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,81 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,52-3,43 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,89-1,76 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 398,3 [M+H]⁺.

T-C-19

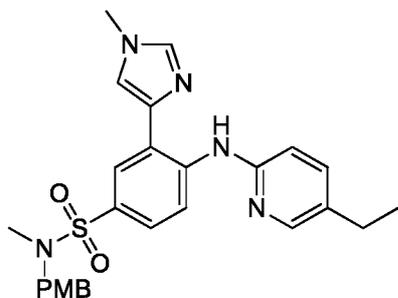


Стадия 1: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(5-винил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамид



[00630] К перемешиваемому раствору 4-[(5-бром-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 251,64 мкмоль, 91%, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (58,13 мг, 377,46 мкмоль, 64,02 мкл, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (163,98 мг, 503,27 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (18,41 мг, 25,16 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,44) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(5-винил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамида (110 мг, 198,03 мкмоль, выход 78,7%, чистота 88,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,82 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,29 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (ддд, *J* = 2,2, 8,7, 13,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,34 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,67 (дд, *J* = 11,0, 17,6 Гц, 1H), 5,67 (д, *J* = 17,6 Гц, 1H), 5,22 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,80 (с, 6H), 2,57 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 490,2 [M+H]⁺.

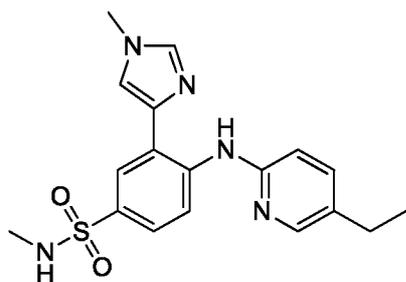
Стадия 2: 4-[(5-Этил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид



[00631] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(5-винил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамида (110 мг, 198,03 мкмоль, 88,1%, 1 экв.) в

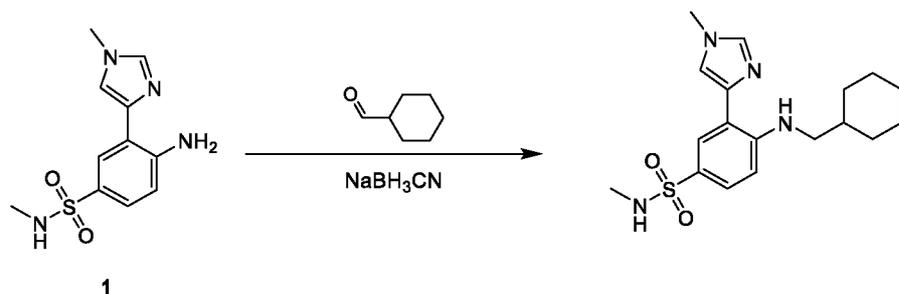
EtOAc (15 мл) прибавляли Pd/C (100 мг, 10%, 1,00 экв.) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ 3 раза и перемешивали в атмосфере H₂ при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4-[(5-этил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (85 мг, 160,71 мкмоль, выход 81,1%, чистота 92,9%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,56 (шир. с, 1H), 8,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 2,2, 9,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,80 (д, *J* = 3,2 Гц, 6H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,27 (д, *J* = 2,0 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 492,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3: 4-[(5-Этил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид

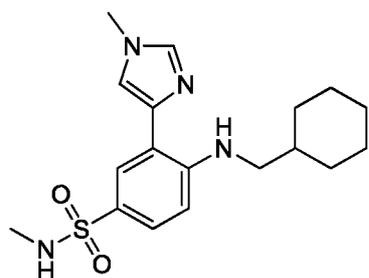


[00632] К раствору 4-[(5-этил-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 151,26 мкмоль, 92,9%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) прибавляли ТФУ (2,86 г, 25,11 ммоль, 1,86 мл, 165,99 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением нас. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 39%-69%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-[(5-этил-2-пиридил)амино]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (20 мг, 52,84 мкмоль, выход 34,9%, чистота 98,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,54 (с, 1H), 8,68 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J* = 1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (дд, *J* = 1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,89 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,36 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,65 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H), 2,59 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 372,2 [M+H]⁺.

T-C-20

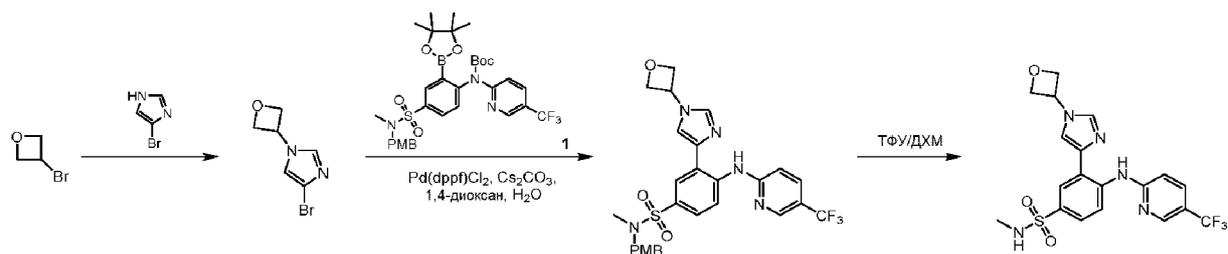


Стадия 1: 4-(Циклогексилметиламино)-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид

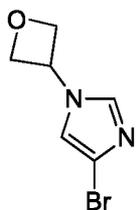


[00633] Смесь 4-амино-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 300,39 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) и циклогексанкарбальдегида (42 мг, 374,43 мкмоль, 45,06 мкл, 1,25 экв) в MeOH (3 мл) и AcOH (0,05 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Прибавляли NaBH₃CN (56,00 мг, 891,12 мкмоль, 2,97 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Твердое вещество перемешивали в MeOH (4 мл) в течение 0,5 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали MeOH (2 мл), растворяли в MeCN (50 мл) и воде (50 мл) и лиофилизировали с получением 4-(циклогексилметиламино)-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (27,35 мг, 75,45 мкмоль, выход 25,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,63 (шир. с, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,16 (к, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,09 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,62 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,87 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,80–1,74 (м, 2H), 1,73–1,64 (м, 2H), 1,31–1,18 (м, 3H), 1,05 (дкв, *J* = 3,2, 12,1 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 363,3 [M+H]⁺.

T-C-22

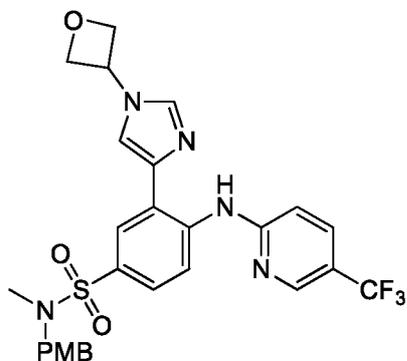


Стадия 1: 4-Бром-1-(оксетан-3-ил)имидазол



[00634] К раствору 3-бромоксетана (700 мг, 5,11 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (3,33 г, 10,22 ммоль, 2 экв.) и 4-бром-1*H*-имидазол (1,13 г, 7,67 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,57) с получением 4-бром-1-(оксетан-3-ил)имидазола (740 мг, 3,23 ммоль, выход 63,1%, чистота 88,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,51 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,31–5,22 (м, 1H), 5,11 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,85–4,79 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 204,9 [M+H]⁺.

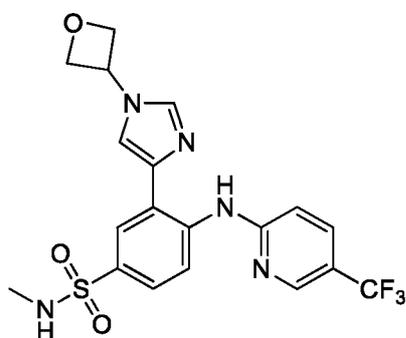
Стадия 2: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-[1-(оксетан-3-ил)имидазол-4-ил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00635] К раствору 4-бром-1-(оксетан-3-ил)имидазола (200 мг, 871,77 мкмоль, чистота 88,5%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (6,38 мг, 8,72 мкмоль, 0,01 экв.), Cs₂CO₃ (568,08 мг, 1,74 ммоль, 2 экв.) и *трет*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метилсульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат (1,42 г, 1,05 ммоль, чистота 50%, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ:

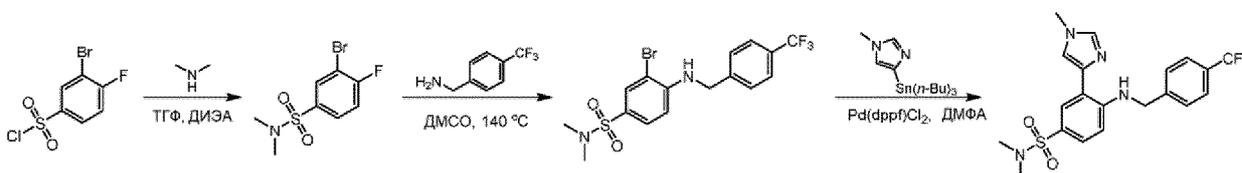
ПЭ/EtOAc = 2/1, Rf = 0,21) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-[1-(оксетан-3-ил)имидазол-4-ил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (130 мг, 113,32 мкмоль, выход 13,0%, чистота 50,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,05 (с, 1H), 8,93 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,71–7,67 (м, 2H), 7,16 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,96–6,88 (м, 2H), 6,85 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,40–5,31 (м, 1H), 5,17 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,90 (д, *J* = 6,0, 7,2 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,59 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 574,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: ***N*-Метил-3-[1-(оксетан-3-ил)имидазол-4-ил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**

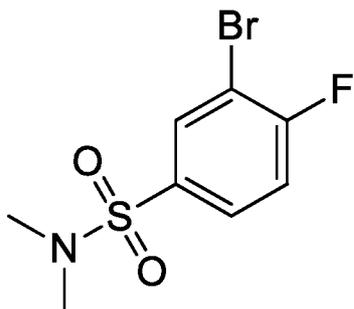


[00636] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-[1-(оксетан-3-ил)имидазол-4-ил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (120 мг, 104,61 мкмоль, чистота 50%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (462,00 мг, 4,05 ммоль, 300,00 мкл, 38,74 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 44%-59%, 14 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-[1-(оксетан-3-ил)имидазол-4-ил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (19,77 мг, 43,60 мкмоль, выход 41,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,04 (с, 1H), 8,90 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,74 (тд, *J* = 2,8, 8,7 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,43–5,34 (м, 1H), 5,20 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,96–4,89 (м, 2H), 4,31 (к, *J* = 5,3 Гц, 1H), 2,70 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 454,2 [M+H]⁺.

T-C-24

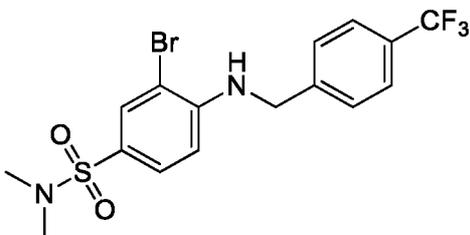


Стадия 1: 3-Бром-4-фтор-*N,N*-диметилбензолсульфонамид



[00637] К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (300 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) прибавляли ДИЭА (425,29 мг, 3,29 ммоль, 573,16 мкл, 3 экв.) и *N*-метилметанамин (185,44 мг, 1,65 ммоль, 208,36 мкл, 40%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) показала, что большая часть исходного материала израсходована и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) с получением 3-бром-4-фтор-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (300 мг, 1,03 ммоль, выход 94,0%, чистота 97,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,01 (дд, $J = 2,2$, 6,4 Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 2,74 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 282,1, 284,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

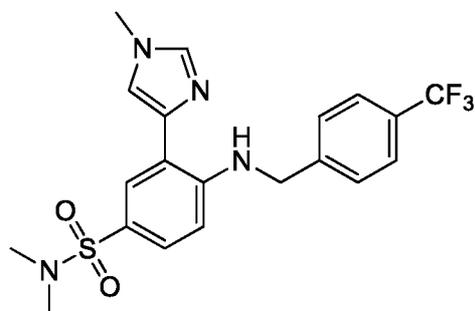
Стадия 2: 3-Бром-*N,N*-диметил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-бензолсульфонамид



[00638] Смесь 3-бром-4-фтор-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (300 мг, 1,03 ммоль, 97%, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]метанамина (361,32 мг, 2,06 ммоль, 293,75 мкл), 2 экв.) в ДМСО (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и перемешивали в атмосфере N_2 при 140 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,41$) с получением 3-бром-*N,N*-диметил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-бензолсульфонамида (310 мг, 574,24 мкмоль, выход 55,6%, чистота 81,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,88 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$

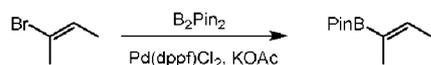
Гц, 2H), 7,52 (дд, $J = 2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,56 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,35 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,69 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 437,1, 439,1 $[M+H]^+$.

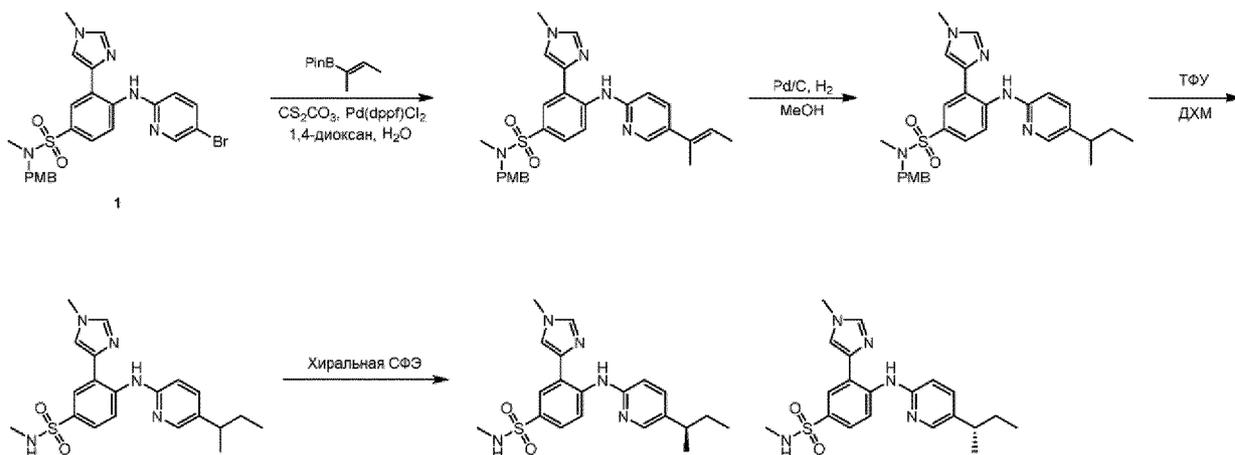
Стадия 3: *N,N*-Диметил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



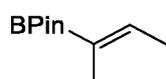
[00639] К раствору 3-бром-*N,N*-диметил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (310 мг, 574,24 мкмоль, 81%, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) прибавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (42,02 мг, 57,42 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (538,20 мг, 1,44 ммоль, 99%, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ $EtOAc$ = 0/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ $EtOAc$ = 1/1, R_f = 0,20) с получением *N,N*-диметил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (135,21 мг, 302,20 мкмоль, выход 52,6%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,20 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J = 7,8$ Гц, 3H), 7,43 (дд, $J = 2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,67 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 439,2 $[M+H]^+$.

Т-С-26 и Т-С-27 (изомеры Т-С-174)



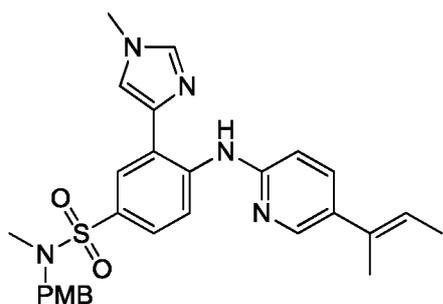


Стадия 1: 4,4,5,5-Тетраметил-2-[(*Z*)-1-метилпроп-1-енил]-1,3,2-диоксаборолан



[00640] Перемешиваемый раствор (*E*)-2-бромбут-2-ена (0,4 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям прибавляли *m*-BuLi (1,3 М, 4,10 мл, 1,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут и по каплям прибавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (661,52 мг, 3,56 ммоль, 725,35 мкл, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут и нагревали до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*Z*)-1-метилпроп-1-енил]-1,3,2-диоксаборолана (400 мг, 1,76 ммоль, выход 59,3%, чистота 80,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,15 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 1,88 (дд, $J = 1,5, 6,8$ Гц, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,28 (с, 12H).

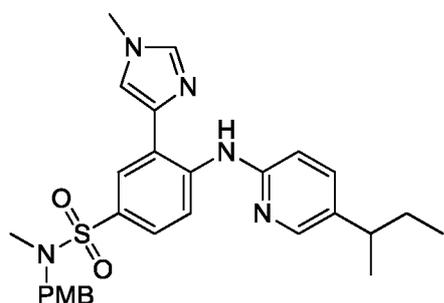
Стадия 2: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(*E*)-1-метилпроп-1-енил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00641] К раствору 4-[(5-бром-2-пиридил)амино]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (220 мг, 369,07 мкмоль, 91%, 1 экв) в H_2O (2

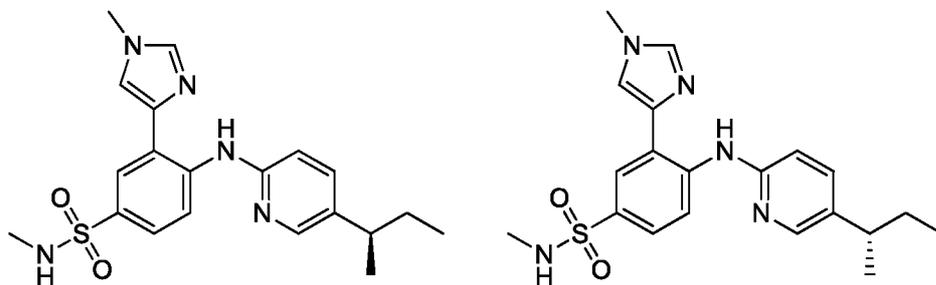
мл) и 1,4-диоксане (8 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (27,01 мг, 36,91 мкмоль, 0,1 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*E*)-1-метилпроп-1-енил]-1,3-диоксолан (255,04 мг, 1,11 ммоль, 80%, 3 экв.) и Cs₂CO₃ (240,50 мг, 738,14 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,49) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(*E*)-1-метилпроп-1-енил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (175 мг, 328,81 мкмоль, выход 89,0%, чистота 97,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,69-11,63 (м, 1H), 8,82-8,75 (м, 1H), 8,33-8,15 (м, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,93-6,81 (м, 3H), 5,86-0,56 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,54 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,22 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 518,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(5-втор-бутил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамид



[00642] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(*E*)-1-метилпроп-1-енил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (170 мг, 299,71 мкмоль, 91,2%, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) прибавляли Pd/C (100 мг, 10%) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм) при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(5-втор-бутил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамида (150 мг, 259,79 мкмоль, выход 86,6%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,56 (с, 1H), 8,76 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,91-7,90 (м, 1H), 7,66 (дд, *J* = 2,4, 5,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,66 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,64 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,60-1,53 (м, 2H), 1,26-1,25 (м, 3H), 0,85 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 520,3 [M+H]⁺.

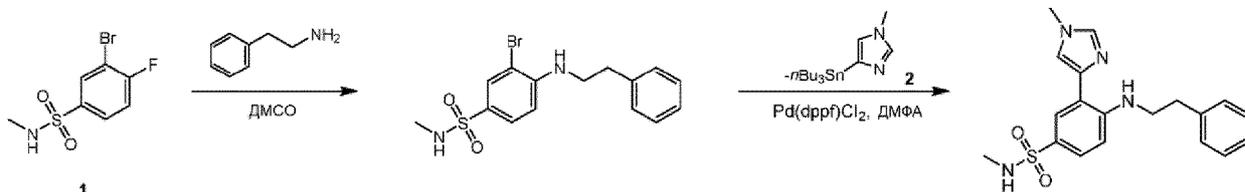
Стадия _____ 4: *N*-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(1*R*)-1-метилпропил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид и *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(1*S*)-1-метилпропил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



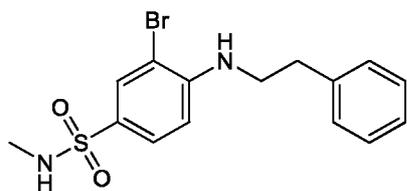
[00643] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(втор-бутил-2-пиридил)амино]бензолсульфонамида (140 мг, 242,47 мкмоль, 90%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли ТФУ (2,77 г, 24,31 ммоль, 1,80 мл, 100,26 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,26) с получением продукта, который разделяли на хиральной колонке СФЭ: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 60%-60%, мин) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (2 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(1*R*)-1-метилпропил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,03 мг, 37,62 мкмоль, выход 15,5%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 2,211, ee = 100%, [α]^{29,5}_D = + 12,5 (CH₃OH, c = 0,016 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,53 (шир. с, 1H), 8,70 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,66 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,62–2,55 (м, 1H), 1,64–1,60 (м, 2H), 1,25 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (т, J = 7,3 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 400,3 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-[(1*S*)-1-метилпропил]-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,26 мг, 38,20 мкмоль, выход 15,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,51 (шир. с, 1H), 8,66 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц,

1H), 7,93 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,38 (дд, $J = 2,3, 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,63 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,58–2,52 (м, 1H), 1,65–1,59 (м, 2H), 1,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,81 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 400,3 $[M+H]^+$.

Т-С-28



Стадия 1: 3-Бром-N-метил-4-(2-фенилэтиламино)бензолсульфонамид

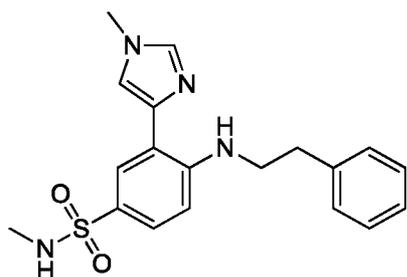


[00644] К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (150 мг, 559,49 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) прибавляли 2-фенилэтанамин (135,60 мг, 1,12 ммоль, 140,51 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,43$) с получением 3-бром-N-метил-4-(2-фенилэтиламино)бензолсульфонамида (200 мг, 530,77 мкмоль, выход 94,8%, чистота 98,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,90 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 1,8, 8,7$ Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,89 (шир. с, 1H), 4,29 (к, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,54–3,45 (м, 2H), 2,99 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,64 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 369,1, 371,1 $[M+H]^+$.

Стадия _____ 2:

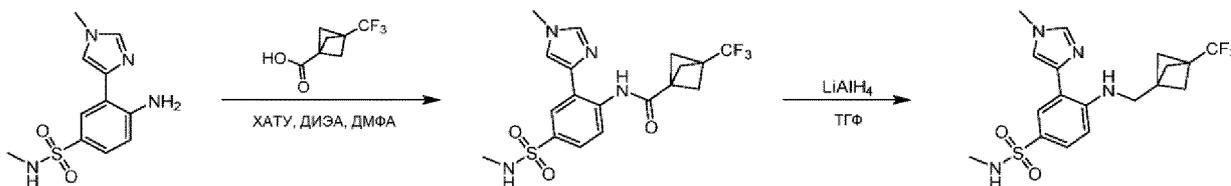
N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-

фенилэтиламино)бензолсульфонамид

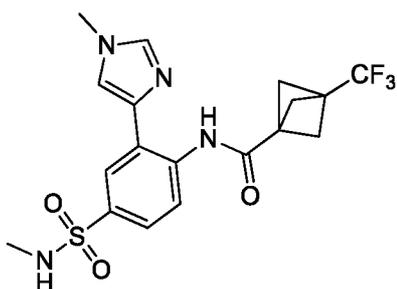


[00645] К раствору 3-бром-*N*-метил-4-(2-фенилэтиламино)бензолсульфонамида (200 мг, 530,77 мкмоль, 98%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (397,97 мг, 1,06 ммоль, 99%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (38,84 мг, 53,08 мкмоль, 0,1 экв.) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/2, R_f = 0,43) с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-фенилэтиламино)бензолсульфонамида (133,67 мг, 353,45 мкмоль, выход 66,5%, чистота 97,9%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,63 (шир. с, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,71 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,13 (к, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,03 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,63 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 371,2 [M+H]⁺.

Т-С-30



N-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-(метилсульфамоил)фенил]-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

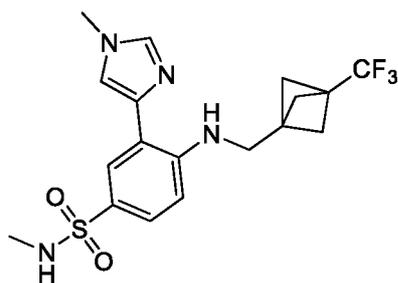


[00646] К раствору 4-амино-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 300,39 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) и 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (54,11 мг, 300,39 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл), прибавляли ХАТУ (гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил уроний) (148,48 мг, 390,51 мкмоль, 1,3 экв.) и DIPEA (77,65 мг, 600,78 мкмоль, 104,65 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,85) с получением *N*-[2-(1-

метилимидазол-4-ил)-4-(метилсульфамоил)фенил]-3-

(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (41 мг, 95,70 мкмоль, выход 31,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,88 (с, 1H), 8,81 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,66 (д, $J = 5,3$ Гц, 3H), 2,37 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

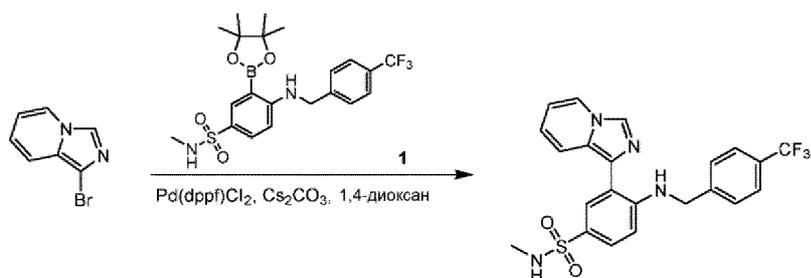
Стадия 2: ***N*-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метиламино]бензолсульфонамид**



[00647] К раствору *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(метилсульфамоил)фенил]-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (130 мг, 300,40 мкмоль, 99% чистоты, 1 экв) в ТГФ (5 мл) прибавляли LiAlH_4 (34,20 мг, 901,20 мкмоль, 3 экв) при 25 °С и перемешивали в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 0/1, $R_f = 0,76$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили водн. 15% NaOH (1 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ЕтОАс (30 мл x 2). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 0/1, $R_f = 0,76$) с получением продукта, который растворяли в MeCN (3 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)-1-

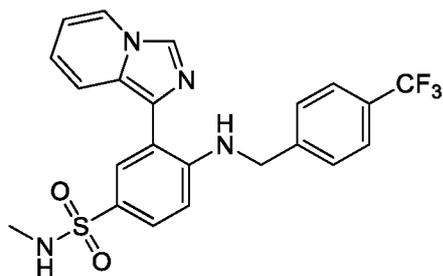
бицикло[1.1.1]пентанил]метиламино]бензолсульфонамида (5,73 мг, 13,60 мкмоль, 4,5% выход, чистота 98,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,76 (шир. с, 1H), 7,83 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,31–4,15 (м, 1H), 3,83–3,69 (м, 3H), 3,39 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,69–2,54 (м, 3H), 2,00 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Т-С-31



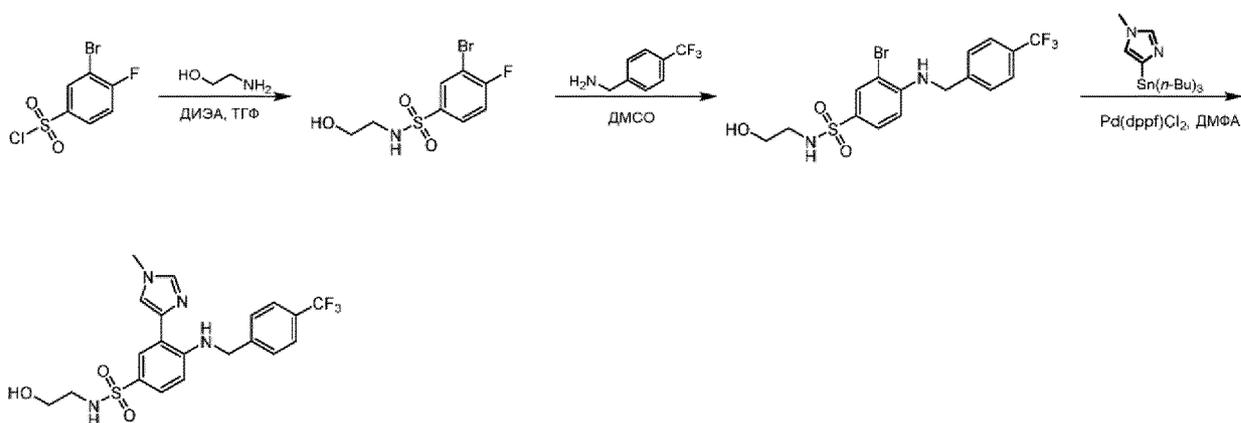
Стадия _____ 1:

3-Имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

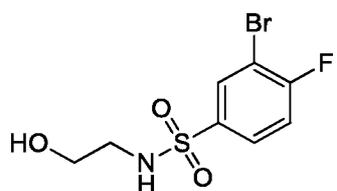


[00648] К раствору 1-бромимидазо[1,5-а]пиридина (50 мг, 253,77 мкмоль, 1 экв.) и *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (159,13 мг, 304,52 мкмоль, чистота 90%, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (18,57 мг, 25,38 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (165,36 мг, 507,53 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (55,95 мг, 118,81 мкмоль, выход 46,8%, чистота 97,8%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,51 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,49 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,88 (дд, *J* = 6,5, 9,2 Гц, 1H), 6,70 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,59 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 4,18 (шир. с, 1H), 2,64 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 460,9 [M+H]⁺.

T-C-32



Стадия 1: 3-Бром-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид

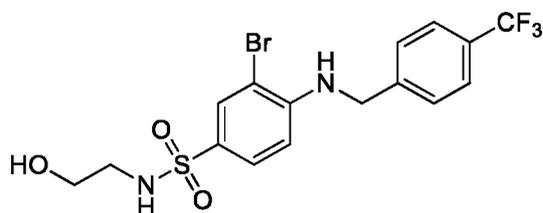


[00649] К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (400 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) прибавляли ДИЭА (378,03 мг, 2,92 ммоль, 509,48 мкл, 2 экв.) и 2-аминоэтанол (134,00 мг, 2,19 ммоль, 132,67 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (400 мг, неочищенный) в виде белого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 2,3, 6,2 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J = 2,2, 4,4, 8,6 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,14-3,10 (м, 4H).

Стадия _____ 2:

3-Бром-N-(2-гидроксиэтил)-4-[[4-

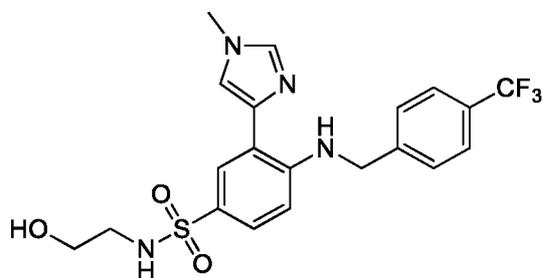
(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00650] К раствору 3-бром-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (400 мг, 1,34 ммоль, чистота N/A, 1 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (470,00 мг, 2,68 ммоль, 382,11 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10

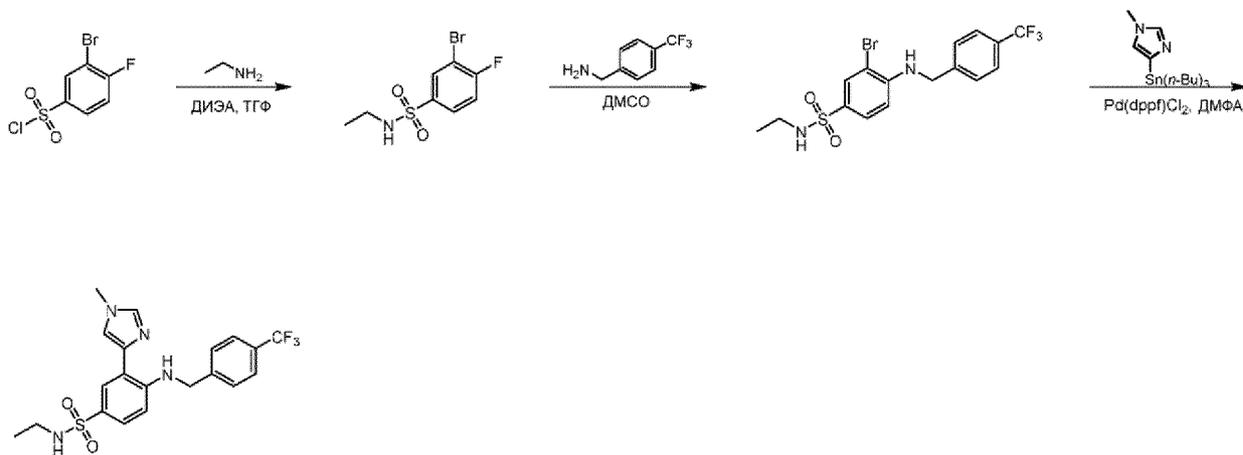
мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, $R_f = 0,40$) с получением 3-бром-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (580 мг, 959,69 мкмоль, выход 71,5%, чистота 75,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,98 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), г, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,77 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,13 (к, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 2H), ЭС-ЖХМС m/z 453,0, 455,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 3: *N*-(2-Гидроксиэтил)-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

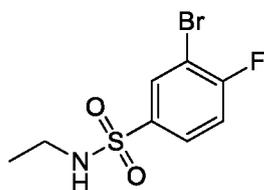


[00651] Смесь 3-бром-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (580 мг, 959,69 мкмоль, чистота 75%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (890,46 мг, 2,40 ммоль, 2,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70,22 мг, 95,97 мкмоль, 0,1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (890,46 мг, 2,40 ммоль, 2,5 экв) в ДМФА (6 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,49$) и лиофилизировали с получением *N*-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-фенил]метиламино]бензолсульфонамида (274,08 мг, 583,18 мкмоль, выход 60,8%, чистота 96,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,28–9,20 (м, 1H), 7,89 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,52–7,47 (м, 4H), 7,32 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,69 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,13-3,02 (м, 2H). ЭС-ЖХМС m/z 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T-C-33

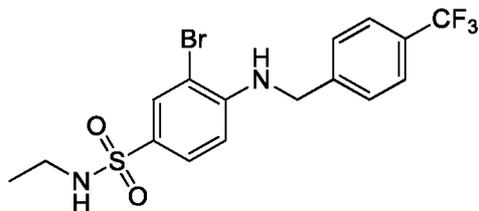


Стадия 1: 3-Бром-N-этил-4-фторбензолсульфонамид



[00652] К раствору этанамина (238,51 мг, 2,92 ммоль, 346,18 мкл, 2 экв., HCl) в ТГФ (6 мл) прибавляли ДИЭА (472,54 мг, 3,66 ммоль, 636,85 мкл, 2,5 экв.) и 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорид (400 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N-этил-4-фторбензолсульфонамида (400 мг, 1,42 ммоль, выход 96,9%, чистота Н/О) в виде белого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,11 (дд, *J* = 2,2, 6,4 Гц, 1H), 7,83 (ддд, *J* = 2,2, 4,3, 8,6 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 1,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-Бром-N-этил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



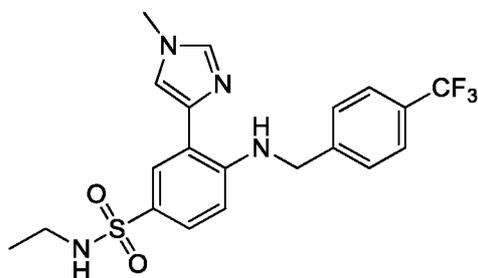
[00653] К раствору 3-бром-N-этил-4-фторбензолсульфонамида (400 мг, 1,42 ммоль, чистота N/A, 1 экв.) в ДМСО (4 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (496,65 мг, 2,84 ммоль, 403,78 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3).

Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,40$) с получением 3-бром-*N*-этил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-бензолсульфонамида (217 мг, 397,01 мкмоль, 28,0 % выход, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,97 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,41–5,27 (м, 1H), 4,56 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,00 (дд, $J = 6,4$, 7,1 Гц, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,14–1,11 (м, 3H), ЭС-ЖХМС m/z 437,0, 438,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 3:

***N*-Этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-**

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

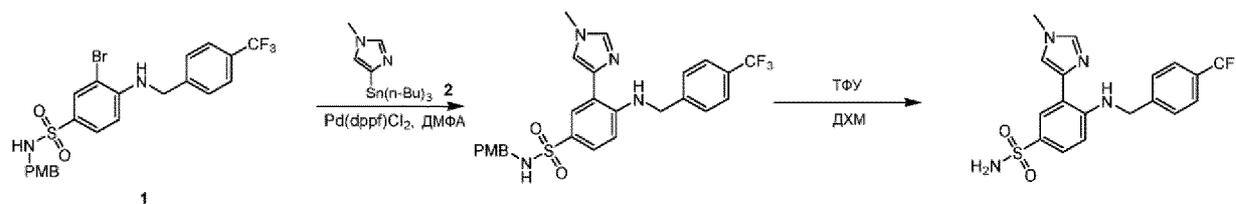


[00654] Смесь

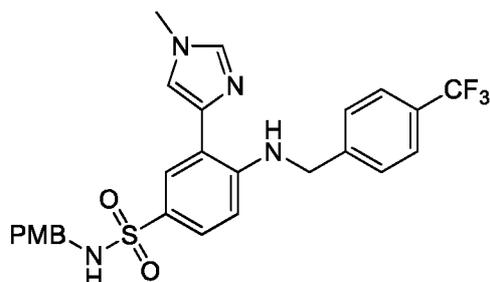
3-бром-*N*-этил-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (217 мг, 397,01 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (372,09 мг, 992,51 мкмоль, чистота 99%, 2,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29,05 мг, 39,70 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,20$) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин) и лиофилизировали с получением *N*-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (30,89 мг, 70,45 мкмоль, выход 17,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,23 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), д, $J = 6,4$ Гц, 4H), 7,32 (с, 1H), 6,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,11 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,98 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,10 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), ЭС-ЖХМС m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Т-С-36

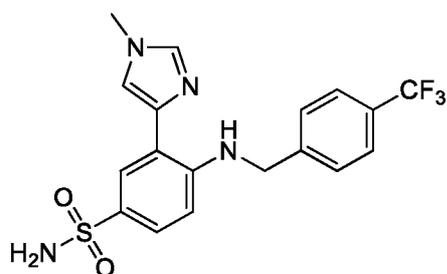


Стадия 1: ***N*-[(4-Метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



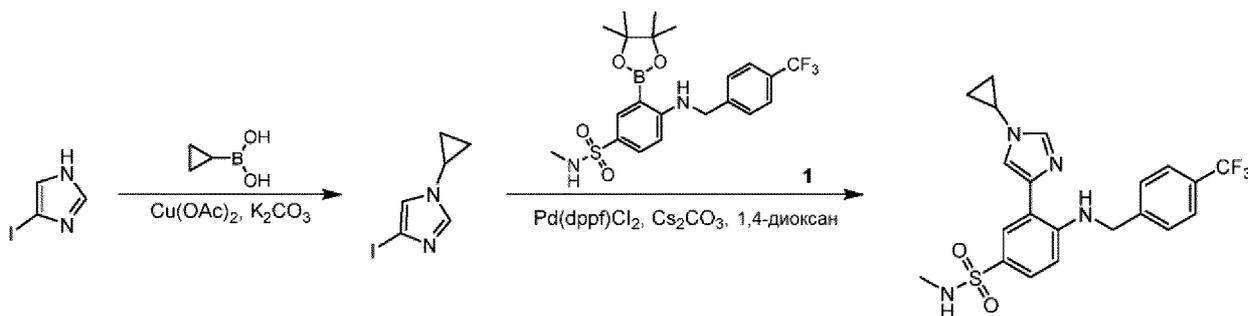
[00655] К перемешиваемому раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (1 г, 1,70 ммоль, 90%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (832,09 мг, 2,04 ммоль, 91%, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (124,40 мг, 170,01 мкмоль, 0,1 экв.). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 1 мин и перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,50) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (695 мг, 1,05 ммоль, выход 61,6%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,27 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,53–7,48 (м, 4H), 7,43 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,80 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,55 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,03 (д, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,77 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 531,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: ***3*-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**

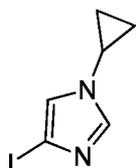


[00656] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (695 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли ТФУ (15,40 г, 135,06 ммоль, 10,00 мл, 103,10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) с получением 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (162,21 мг, 375,79 г). мкмоль, выход 29,0%, чистота 96,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,22 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,54 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (дд, *J* = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,64 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 411,1 [M+H]⁺.

T-C-37



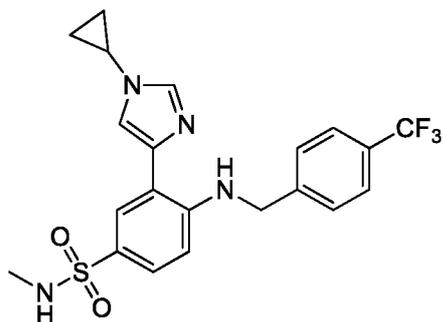
Стадия 1: 1-Циклопропил-4-йодимидазол



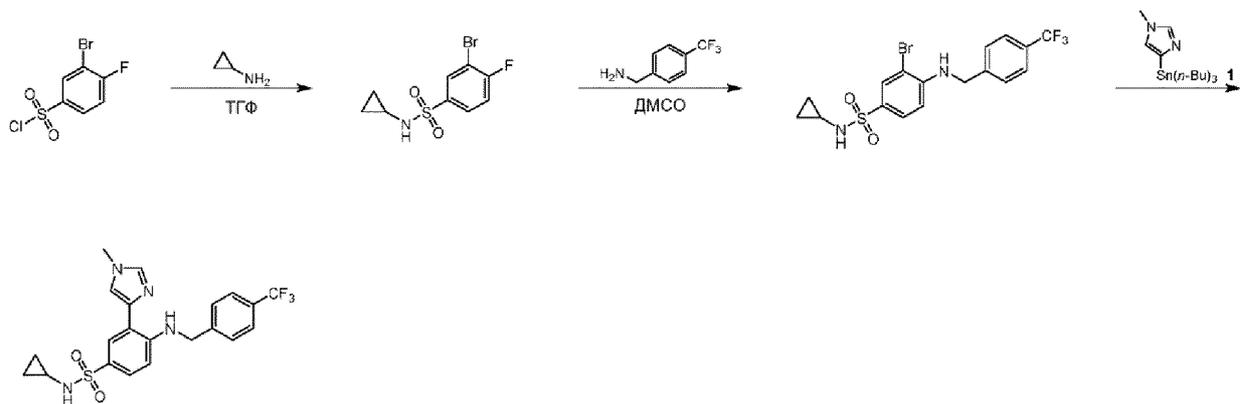
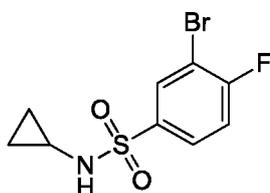
[00657] К раствору 4-йод-1H-имидазола (2,7 г, 13,92 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтано (25 мл) прибавляли 2-(2-пиридил)пиридин (2,17 г, 13,92 ммоль, 1 экв.), Cu(OAc)₂ (2,53 г, 13,92 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (3,85 г, 27,84 ммоль, 2 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (2,03 г, 23,66 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 50 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ДХМ = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/ДХМ = 1/2, $R_f = 0,60$) с получением 1-циклопропил-4-йодимидазола (1,3 г, 2,22 ммоль, выход 15,9%, чистота 40,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,34 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 3,33 (тт, $J = 3,7, 7,2$ Гц, 1H), 1,04-0,90 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 235,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: **3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



[00658] К раствору *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (150 мг, 287,04 мкмоль, 90%, 1 экв.) и 1-циклопропил-4-йодимидазола (201,54 мг, 344,45 мкмоль, 40%, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1,5 мл) прибавляли Cs_2CO_3 (187,05 мг, 574,09 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21,00 мг, 28,70 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ на колонке: Agela DuraShell C_{18} 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + 10$ мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (63,84 мг, 138,40 мкмоль, выход 48,2%, чистота 97,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,21 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 3H), 7,46 (д, $J = 7,3$ Гц, 3H), 7,38 (с, 1H), 6,51 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,11 (к, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 2,60 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H), 1,10-0,99 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

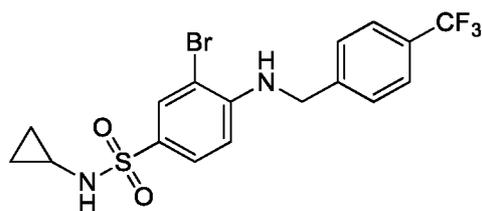
Т-С-40**Стадия 1: 3-Бром-N-циклопропил-4-фторбензолсульфонамид**

[00659] К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (700 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл) прибавляли циклопропанамин (438,37 мг, 7,68 ммоль, 532,01 мкл, 3 экв.) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,16$) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением 1 н. HCl (8 мл) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали ЕтОАс (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N-циклопропил-4-фторбензолсульфонамида (800 мг, 2,50 ммоль, выход 97,8%, чистота 92,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,12 (дд, $J = 2,3, 6,2$ Гц, 1H), 7,86–7,82 (м, 1H), 7,29–7,25 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 2,31–2,24 (м, 1H), 0,64–0,60 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 294,1, 296,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 2:

3-Бром-N-циклопропил-4-[[4-

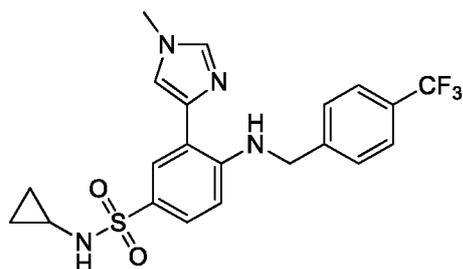
(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00660] К перемешиваемому раствору 3-бром-N-циклопропил-4-фторбензолсульфонамида (200 мг, 625,55 мкмоль, чистота 92,0%, 1 экв.) в ДМСО (5 мл)

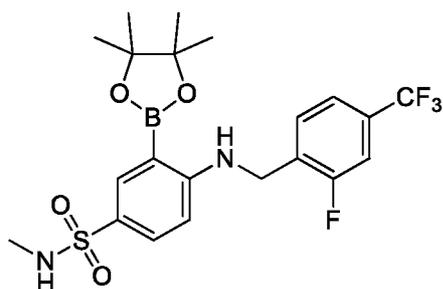
прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (219,13 мг, 1,25 ммоль, 178,16 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,43) с получением 3-бром-*N*-циклопропил-4-[[4-(трифторметил)фенил]-метиламино]бензолсульфонамида (280 мг, 573,36 мкмоль, 91,7% выход, чистота 92,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,78 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,62 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 6,92 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,61 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,04-1,97 (м, 1H), 0,48-0,41 (м, 2H), 0,37-0,30 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 449,1, 451,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: **N-Циклопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



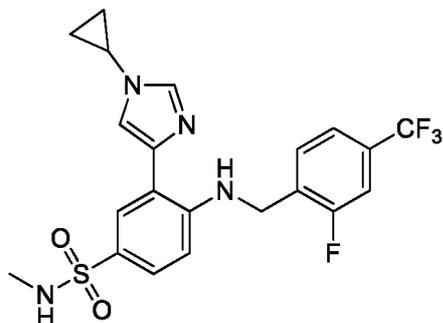
[00661] К перемешиваемому раствору 3-бром-*N*-циклопропил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (150 мг, 307,15 мкмоль, чистота 92,0%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (230,30 мг, 614,31 мкмоль, чистота 99,0%, 2 экв.) в ДМФА (4 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (22,47 мг, 30,72 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением *N*-циклопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]-метиламино]бензолсульфонамида (80,72 мг, 177,45 мкмоль, выход 57,8%, чистота 99,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,30 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74–7,66 (м,

Стадия 2: **4-[[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид**



[00663] К раствору 3-бром-4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метилбензолсульфонамида (260 мг, 525,5 мкмоль, 89,2%, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (400,33 мг, 1,58 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (38,45 мг, 52,55 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (103,15 мг, 1,05 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,43) с получением 4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 246,86 мкмоль, выход 47,0%, чистота 80,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,11 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,44–7,38 (м, 1H), 7,38–7,32 (м, 2H), 6,86 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,44 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,90 (шир. с, 1H), 2,59 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H), 1,33 (с, 12H); ЭС-ЖХМС *m/z* 489,2 [M+H]⁺.

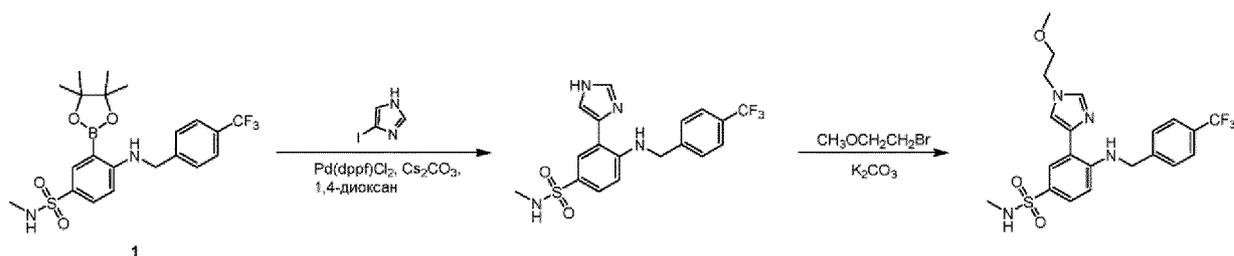
Стадия 3: **3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метилбензолсульфонамид**



[00664] К раствору 4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 246,86 мкмоль, 80,4%,

1,16 экв.) и 4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (149,29 мг, 255,15 мкмоль, 40%, 1,2 экв.) в H₂O (1 мл) и 1,4-диоксана (5 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (138,55 мг, 425,25 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15,56 мг, 21,26 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ на колонке: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (63,84 мг, 138,40 мкмоль, выход 48,2%, чистота 97,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,21 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,3 Гц, 3H), 7,46 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 7,38 (с, 1H), 6,51 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,11 (к, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 2,60 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,10-0,99 (м, 4H); ЭС-ЖХМС *m/z* 451,2 [M+H]⁺.

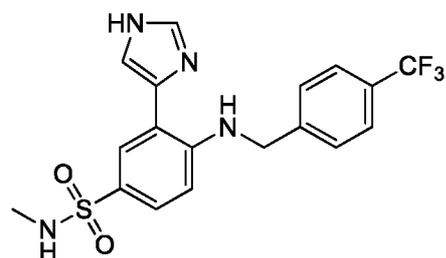
Т-С-47



Стадия _____ 2:

3-(1*H*-Имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-

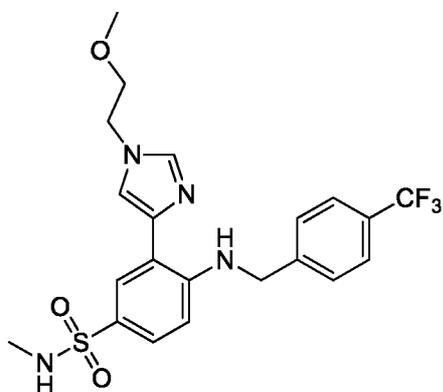
(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00665] К раствору *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (500 мг, 956,81 мкмоль, 90%, 1 экв.) и 4-йодо-1*H*-имидазола (222,71 мг, 1,15 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и прибавляли H₂O (2 мл). Cs₂CO₃ (623,49 мг, 1,91 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (70,01 мг, 95,68 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3).

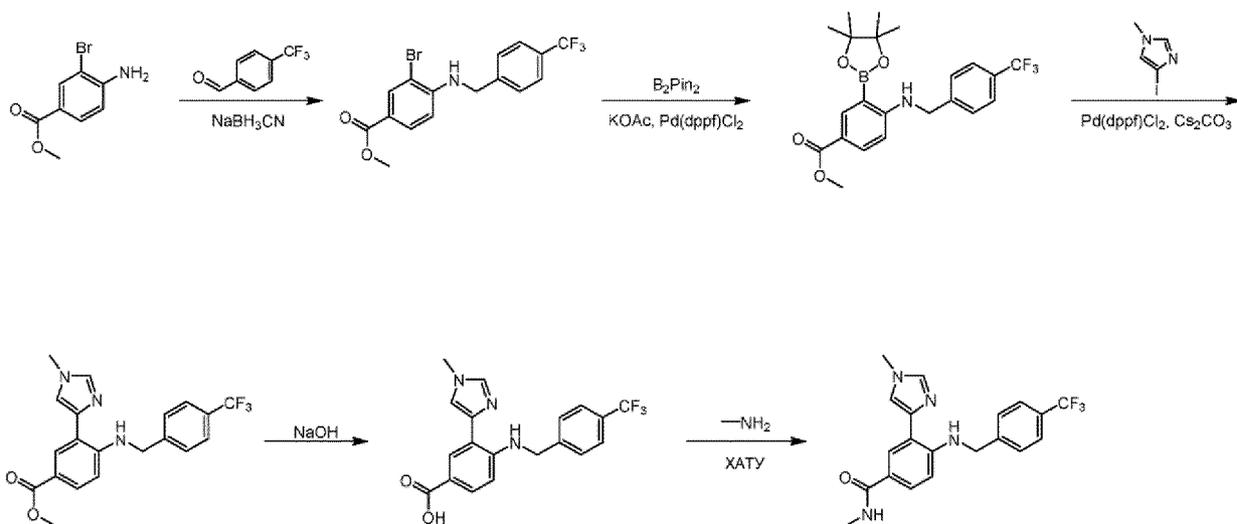
Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,44) с получением 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (300 мг, 642,60 мкмоль, выход 67,1%, чистота 87,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,19 (шир. с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,54-7,49 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 6,56 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,61 (шир. с, 2H), 4,24 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,63 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 411,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 2: **3-(1-(2-Метоксиэтил)имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**

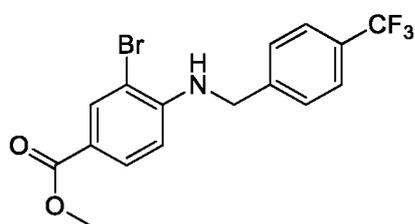


[00666] К раствору 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (50 мг, 107,10 мкмоль, 87,9%, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) прибавляли K₂CO₃ (29,60 мг, 214,2 мкмоль, 2 экв.) и 1-бром-2-метоксиэтан (17,86 мг, 128,52 мкмоль, 12,07 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[1-(2-метоксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (16,89 мг, 35,36 мкмоль, выход 33,0%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,35–9,29 (м, 1H), 7,90 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,62–7,57 (м, 3H), 7,50 (д, *J* = 7,6 Гц, 3H), 7,41 (с, 1H), 6,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,19-4,10 (м, 3H), 3,70 (т, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,63 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 469,2 [M+H]⁺.

T-C-48

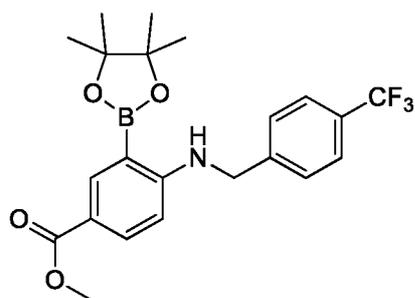


Стадия 1: 3-Бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоат



[00667] К раствору 4-(трифторметил)бензальдегида (3 г, 17,23 ммоль, 2,31 мл, 1 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли AcOH (2,07 г, 34,46 ммоль, 1,97 мл, 2 экв.) и метил-4-амино-3-бромбензоат (4,76 г, 20,68 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 часов. Прибавляли NaBH₃CN (2,17 г, 34,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 17 часа. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,54) с получением метил-3-бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (1,1 г, 2,64 ммоль, выход 15,3%, 93,0 % чистоты) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 388,1, 390,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоат



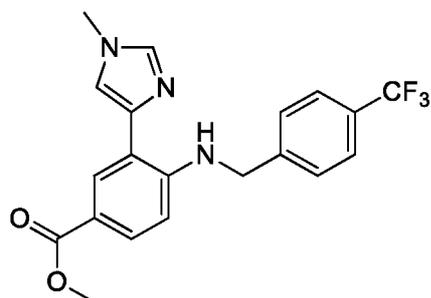
[00668] К раствору метил 3-бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (600 мг, 1,44 ммоль, 93%, 1 экв.) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (730,06 мг, 2,87 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли KOAc (282,16 мг, 2,87 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100,90 мг, 143,75 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N₂ в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,54) с получением метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (450 мг, 920,17 мкмоль, выход 64,0%, чистота 89,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,11 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,97 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,52 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,33 (с, 12H); ЭС-ЖХМС *m/z* 436,3 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3:

Метил

3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензоат



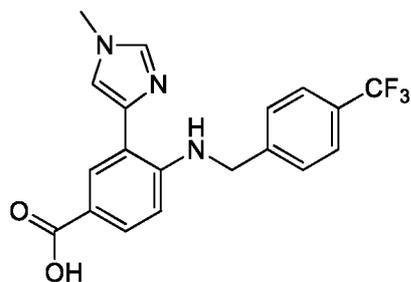
[00669] К раствору метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (450 мг, 920,17 мкмоль, 89%, 1,2 экв.), 4-йодо-1-метилимидазола (159,50 мг, 766,81 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (56,11 мг, 76,68 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (249,84 мг, 766,81 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N₂ в течении 12 ч.

Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,38) с получением метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (200 мг, 410,92 мкмоль, выход 53,5%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,18 (с, 1H), 8,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,49 (д, J = 10,8 Гц, 3H), 7,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 390,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 4:

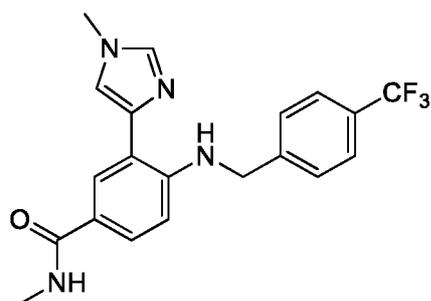
3-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензойная кислота



[00670] К раствору метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензоата (200 мг, 410,92 мкмоль, 80%, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) прибавляли NaOH (109,58 мг, 410,92 мкмоль, 2 мл, 15%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в HCl (1 М, 10 мл), pH доводили до 5~6. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойной кислоты (100 мг, 242,44 мкмоль, выход 59,0%, чистота 91,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,13 (с, 1H), 9,41-9,31 (м, 1H), 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70 (д, J = 9,3 Гц, 3H), 7,55 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 6,55 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 376,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 5: **N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]-метиламино]бензамид**

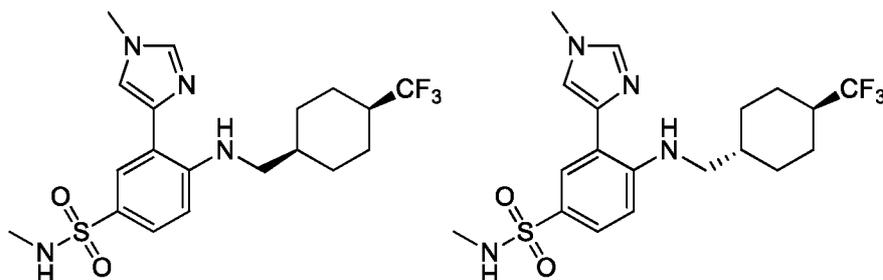


[00671] К раствору 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]-метиламино]бензойной кислоты (70 мг, 169,71 мкмоль, 91%, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) прибавляли Et₃N (51,52 мг, 509,13 мкмоль, 70,86 мкл, 3 экв.) и метанамин; гидрохлорид (57,29 мг, 848,56 мкмоль, 5 экв.) и ХАТУ (129,06 мг, 339,42 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (27,73 мг, 71,40 мкмоль, выход 42,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,13 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,52 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,62 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,74 (д, *J* = 4,3 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 389,2 [M+H]⁺.

Т-С-49 и Т-С-50 (изомеры Т-С-175)



Стадия 1: *N*-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)циклогексил]-метиламино]бензолсульфонамид и *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)циклогексил]метиламино]бензолсульфонамид

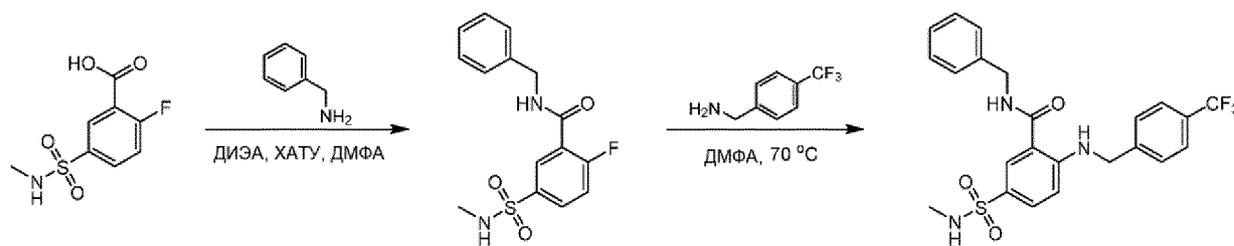


[00672] К перемешиваемому раствору 4-амино-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (155,60 мг, 555,04 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и 4-

(трифторметил)циклогексанкарбальдегида (200 мг, 777,06 мкмоль, чистота 70,0%, 1,4 экв.) в MeOH (10 мл) прибавляли AcOH (6,67 мг, 111,01 мкмоль, 6,35 мкл, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 1 часа. Прибавляли NaBH₃CN (174,39 мг, 2,78 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 11 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (15 мл), доводили pH до 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-50%, 10 мин) с получением сырого продукта, который разделяли с помощью хиральной СФЭ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH] В%: 40%-40%, мин) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-

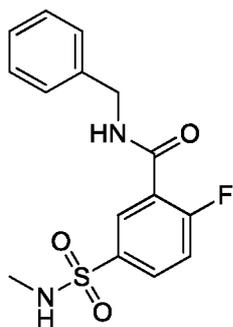
(трифторметил)циклогексил]метиламино]бензолсульфонамида (15,11 мг, 35,10 мкмоль выход 6,3%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 4,596, ee = 100,0%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,80 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J* = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,36 (д, *J* = 5,0 Гц, 4H), 1,96 (с, 1H), 1,67-1,65 (м, 4H), 1,62-1,52 (м, 4H); ЭС-ЖХМС *m/z* 431,3 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)циклогексил]метиламино]бензолсульфонамида (45,85 мг, 104,85 мкмоль, выход 18,9%, чистота 98,4%, СФЭ: R_t = 4,950, ee = 98,2%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,88 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J* = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,97 (к, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,10 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,36 (д, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,27-2,15 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 4H), 1,66-1,58 (м, 1H), 1,31-1,22 (м, 2H), 1,15-1,06 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 431,1 [M+H]⁺.

T-C-51



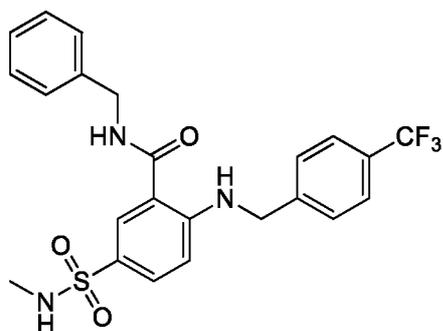
1

Стадия 1: N-Бензил-2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензамид



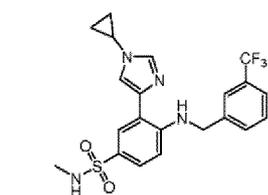
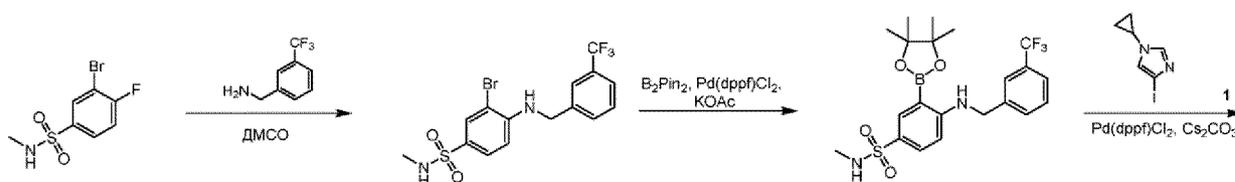
[00673] К раствору фенилметанамина (206,76 мг, 1,93 ммоль, 210,33 мкл, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли ДИЭА (748,12 мг, 5,79 ммоль, 1,01 мл, 3 экв.), 2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензойную кислоту (500 мг, 1,93 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) и ХАТУ (1,32 г, 3,47 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,7) с получением N-бензил-2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензамида (300 мг, 856,20 мкмоль, выход 44,4%, чистота 92,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,61 (дд, J = 2,7, 7,0 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J = 2,7, 4,7, 8,6 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 4H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,72-4,68 (м, 3H), 2,67 (д, J = 5,5 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 323,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-Бензил-5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-бензамид



[00674] К раствору *N*-бензил-2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензамида (150 мг, 428,10 мкмоль, чистота 92,0%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (149,96 мг, 856,20 мкмоль, 121,92 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течении 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 53%-83%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-бензил-5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (76,67 мг, 160,57 мкмоль, выход 37,5%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,95 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, *J* = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,41–7,34 (м, 4H), 7,34–7,29 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,59 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,24 (к, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,59 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 478,2 [M+H]⁺.

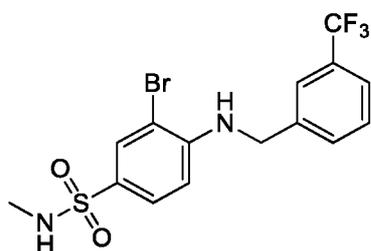
T-C-52



Стадия _____ 1:

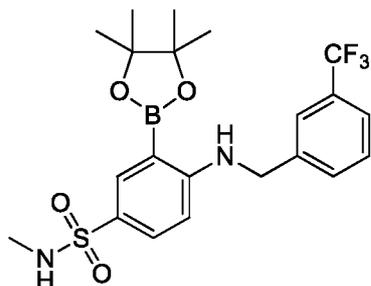
бензолсульфонамид

3-Бром-*N*-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]-



[00675] К раствору 3-бром-4-фтор-*N*-метилбензолсульфонамида (400 мг, 1,49 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДМСО (6 мл) прибавляли [3-(трифторметил)фенил]метанамин (522,64 мг, 2,98 ммоль, 428,39 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) с получением 3-бром-*N*-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (590 мг, 1,32 ммоль, выход 88,8%, чистота 95,0%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,97 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,65–7,56 (м, 3H), 7,56–7,48 (м, 2H), 6,57 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,40–5,25 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,25 (к, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,65 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 425,1 [M+H]⁺.

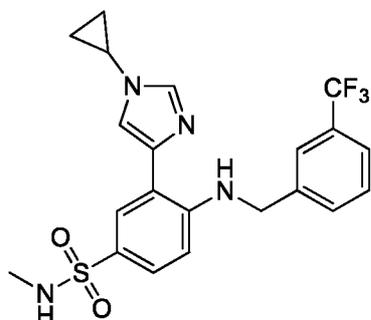
Стадия 2: **4-[[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид**



[00676] Смесь 3-бром-*N*-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]-бензолсульфонамида (200 мг, 448,91 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (136,80 мг, 538,72 мкмоль, 1,2 экв.), KOAc (133,00 мг, 1,36 ммоль, 3,02 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31,51 мг, 44,89 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 110 °С в атмосфере N₂ в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,70) с получением *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (100 мг, 138,21 мкмоль, выход 30,8%, чистота 65,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,14 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59–

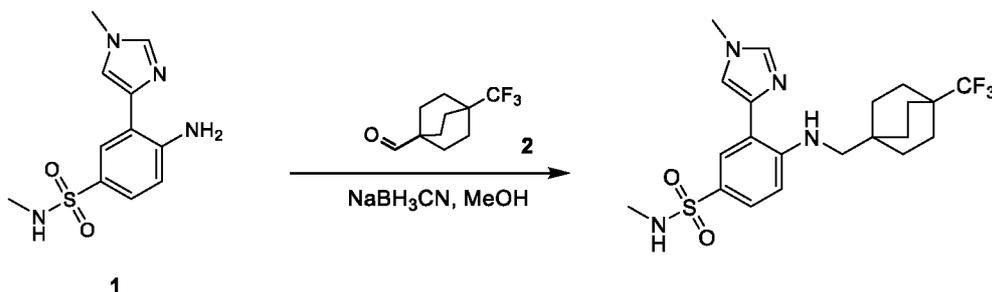
7,46 (м, 4H), 6,92-6,85 (м, 1H), 6,49 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,62 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H), 1,25 (с, 12H); ЭС-ЖХМС m/z 471,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]-метиламино]бензолсульфонамид



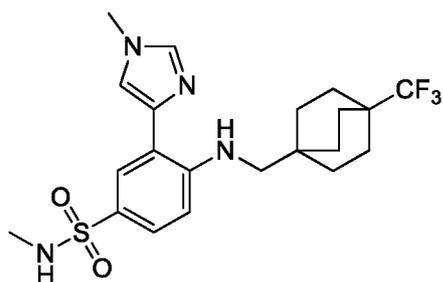
[00677] Смесь □-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (100 мг, 138,21 мкмоль, чистота 65%, 1 экв.), 1-циклопропил-4-йодимидазола (80,86 мг, 138,21 мкмоль, чистота 40%, 1 экв.), Cs₂CO₃ (135,09 мг, 414,62 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (10,11 мг, 13,82 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[3-(трифторметил) фенил]метиламино]бензолсульфонамида (11,42 мг, 25,35 мкмоль, выход 18,3%, чистота 100,0%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,23 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 4H), 7,40 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,13 (к, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 2,63 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H), 1,13-1,01 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 451,2 $[M+H]^+$.

T-C-100



Стадия _____ 1:

N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метиламино]бензолсульфонамид

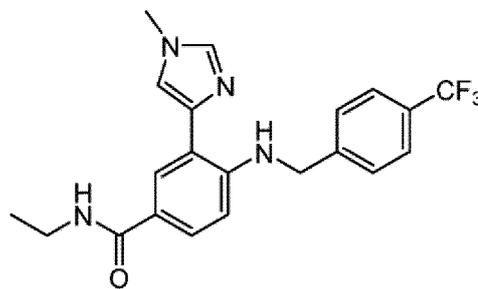
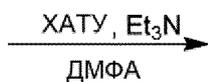


[00678] К раствору 4-амино-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (55 мг, 196,19 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид (67,43 мг, 196,19 мкмоль, чистота 60%, 1 экв.), затем 1 каплю AcOH. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Прибавляли NaBH₃CN (36,99 мг, 588,58 мкмоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метиламино]бензолсульфонамида (8,74 мг, 19,14 мкмоль, выход 9,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,75 (шир. с, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,26 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,11 (к, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,00 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,61 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H), 1,77–1,67 (м, 6H), 1,64–1,56 (м, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 457,3 [M+H]⁺.

T-C-103

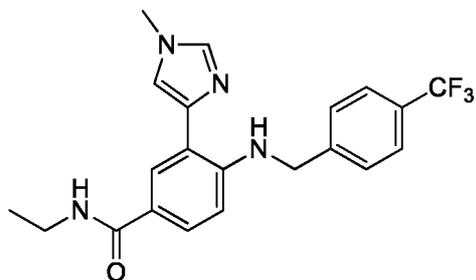


1



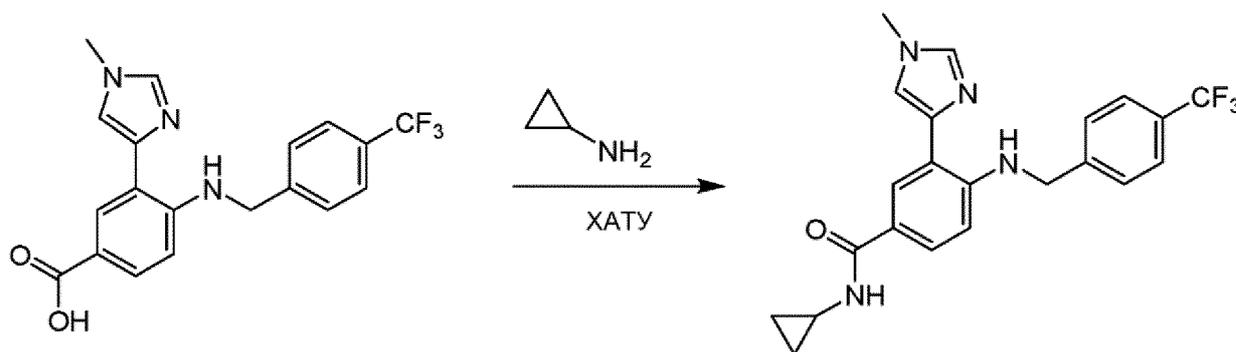
Стадия _____ 1:

N-Этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамид



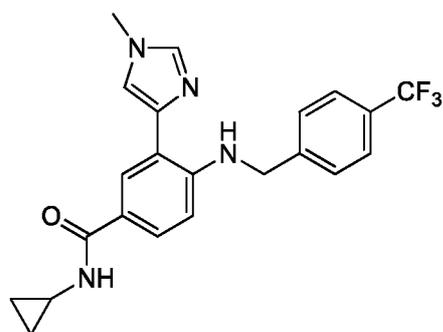
[00679] К раствору этанамина (102,70 мг, 2,28 ммоль, 149,05 мкл, 9 экв.) в ДМФА (5 мл) прибавляли 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойную кислоту (100 мг, 253,10 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.), Et₃N (76,83 мг, 759,30 мкмоль, 105,69 мкл, 3 экв.) и ХАТУ (173,23 мг, 455,58 мкмоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) и лиофилизировали с получением *N*-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (40 мг, 98,77 мкмоль, выход 39,0%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,95 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,49 (д, *J* = 9,5 Гц, 3H), 7,36 (дд, *J* = 2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,47 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 2H), 1,23 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 403,3 [M+H]⁺.

T-C-104



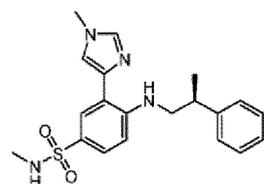
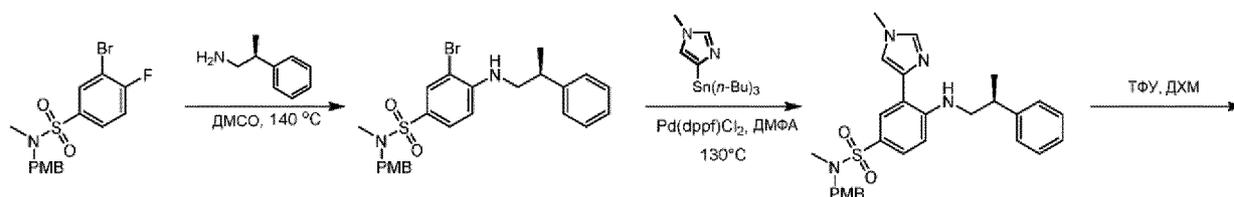
Стадия _____ 1:

N-Циклопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамид



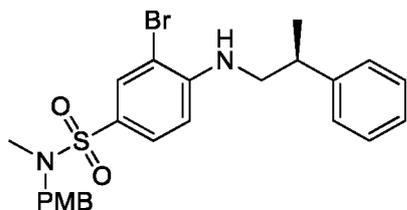
[00680] К раствору циклопропанамина (57,80 мг, 1,01 ммоль, 70,15 мкл, 4 экв.) в ТГФ (3 мл) прибавляли ДИЭА (65,42 мг, 506,20 мкмоль, 88,17 мкл, 2 экв.) и 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойную кислоту (100 мг, 253,10 мкмоль, 95%, 1 экв.) и ХАТУ (192,47 мг, 506,20 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-циклопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (73,29 мг, 176,85 мкмоль, выход 69,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,98 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 8,2 Гц, 3H), 7,34-7,29 (м, 2H), 6,45 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,59 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 0,87-0,81 (м, 2H), 0,61-0,54 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 415,2 [M+H]⁺.

T-C-105



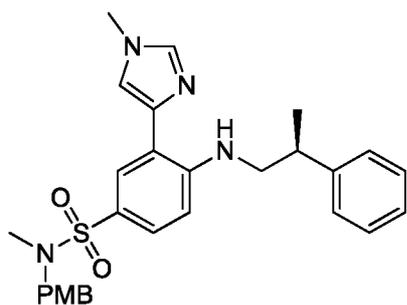
Стадия _____ 1:

3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[(2S)-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид



[00681] К раствору 3-бром-4-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамида (300 мг, 734,06 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) прибавляли (*2S*)-2-фенилпропан-1-амин (198,50 мг, 1,47 ммоль, 210,05 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 2 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,55) с получением 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[(*2S*)-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (336 мг, 634,02 мкмоль, выход 86,3%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,83 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,86 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,65 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,79 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,41 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 505,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[(*2S*)-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид



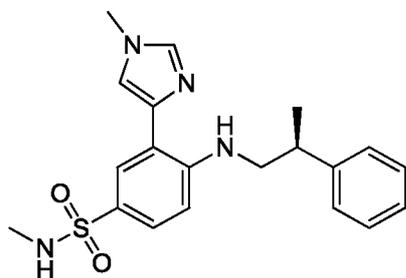
[00682] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[(*2S*)-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (330 мг, 622,70 мкмоль, чистота 95 %, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) прибавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (486,56 мг, 1,25 ммоль, чистота 95%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (45,56 мг, 62,27 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в атмосфере N₂ в течении 3 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,2$) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2S)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (310 мг, 583,58 мкмоль, выход 93,7%, чистота 95,0%) в виде голубого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 7,26-7,15 (м, 5H), 6,84 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,43 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 3:

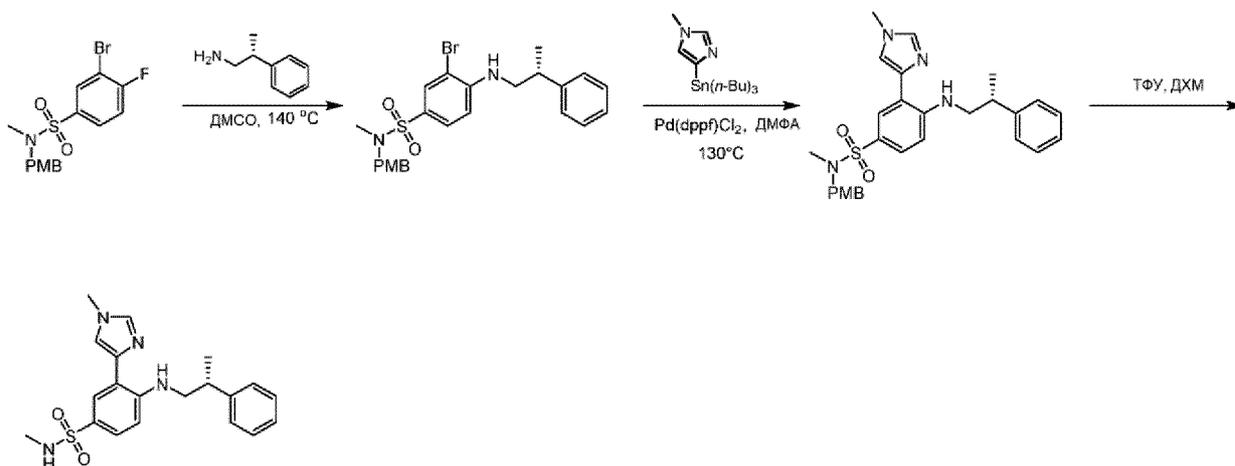
N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2S)*-

фенилпропил]амино]бензолсульфонамид

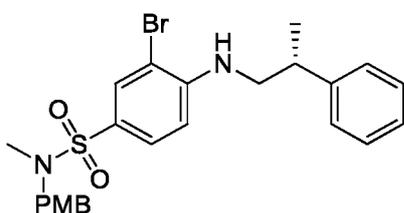


[00683] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2S)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 297,24 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 45,44 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2S)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (48,27 мг, 125,54 мкмоль, выход 42,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,60 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 385,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T-C-106

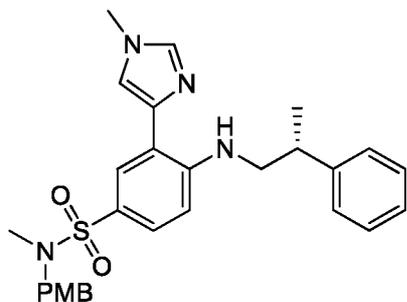


Стадия 1: **3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[*(2R)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид**



[00684] К раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (100 мг, 244,69 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) прибавляли (*2R*)-2-фенилпропан-1-амин (66,17 мг, 489,37 мкмоль, 70,02 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[*(2R)*-2-фенилпропил]амино]-бензолсульфонамида (120 мг, 166,85 мкмоль, выход 68,1%, чистота 70,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,82 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,28 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,7 Гц, 3H), 6,86 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,65 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,79 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,44 (тд, *J* = 6,4, 12,5 Гц, 1H), 3,36–3,31 (м, 1H), 3,14–3,07 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,41 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 505,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: **N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2R)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид**

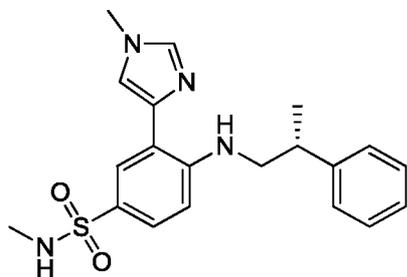


[00685] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[*(2R)*]-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (120 мг, 166,85 мкмоль, чистота 70%, 1 экв) в ДМФА (3 мл) прибавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (130,37 мг, 333,70 мкмоль, чистота 95%, 2 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (12,21 мг, 16,69 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в атмосфере N₂ в течении 3 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2R)*]-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (310 мг, 583,58 мкмоль, выход 93,7%, чистота 95,0%) в виде голубого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 7,26-7,15 (м, 5H), 6,84 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,70 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,43 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 505,3 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3:

N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2R)*]-

фенилпропил]амино]бензолсульфонамид



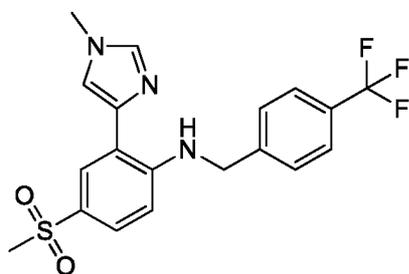
[00686] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2R)*]-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 150,60 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (1,46 г, 12,83 ммоль, 950,00 мкл, 85,20 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell

C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(2R)*-2-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (48,27 мг, 125,54 мкмоль, выход 42,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,62 (с, 1H), 7,80 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J* = 2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,3 Гц, 3H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,18 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,17 (к, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,40 (т, *J* = 11,0 Гц, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,60 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,41 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 385,2 [M+H]⁺.

Т-С-121



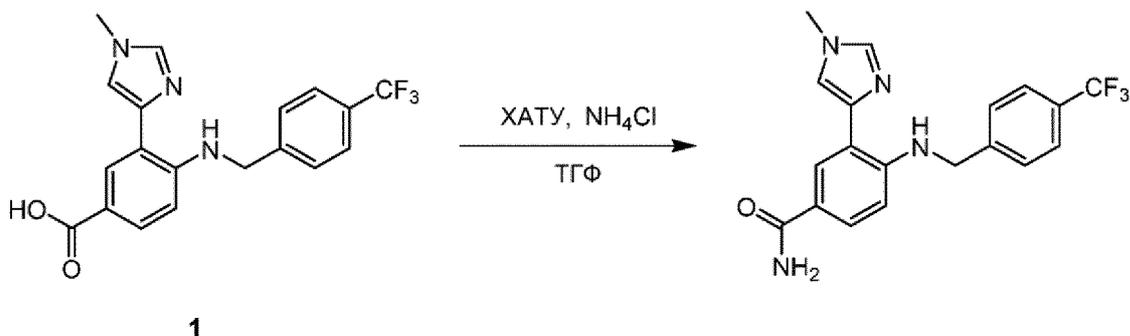
Стадия 1: **2-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфонил-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилин**



[00687] Смесь 4-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (100 мг, 236,45 мкмоль, 97%, 1 экв.), метилсульфинилоксинария (163,80 мг, 1,18 ммоль, 5 экв., HCl), CuI (45,03 мг, 236,45 мкмоль, 1 экв.), *D*-глюкозамина (42,37 мг, 236,45 мкмоль, 1 экв.) и KOAc (69,62 мг, 709,36 мкмоль, 3 экв.) в ДМСО (2,5 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин) и

лиофилизировали с получением 2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфонил-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (11,7 мг, 28,58 мкмоль, выход 12,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,37 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,63-7,45 (м, 6H), 6,57 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,02 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

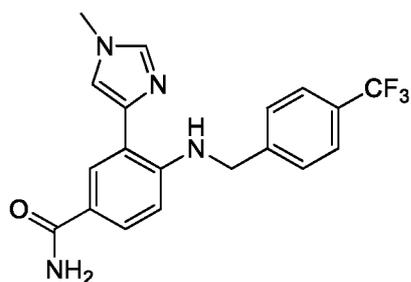
T-C-122



Стадия _____ 1:

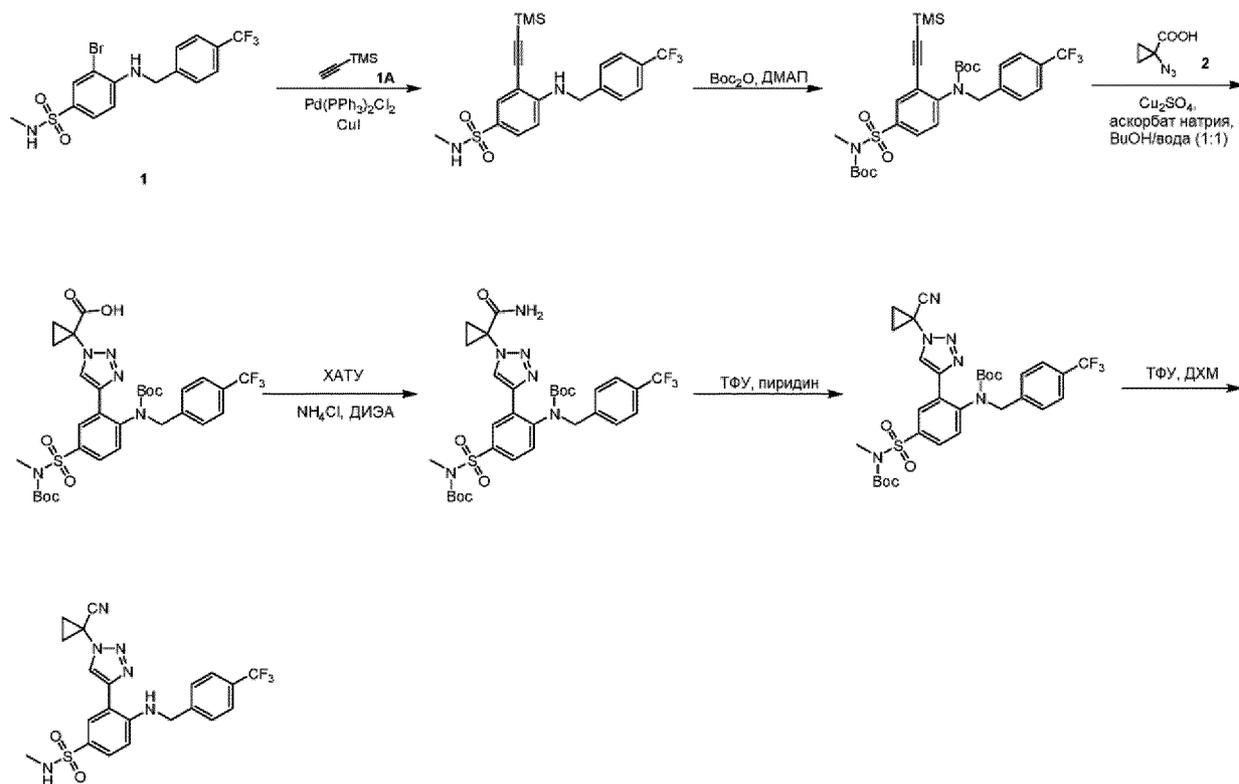
(трифторметил)фенил]метиламино]бензамид

3-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[4-

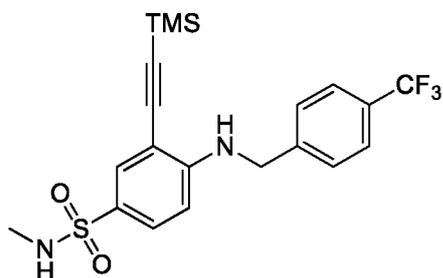


[00688] К раствору 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойной кислоты (50,00 мг, 133,21 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли NH_4Cl (50 мг, 934,75 мкмоль, 7,02 экв.) и XATU (100 мг, 263,00 мкмоль, 1,97 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (27,25 мг, 72,79 мкмоль, выход 54,6%, 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,20 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72-7,67 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,55 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 1,7, 8,6$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,50 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 375,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T-C-126



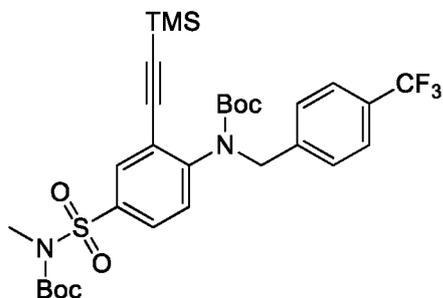
Стадия _____ 1: ***N*-Метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-3-(2-триметилсилилэтинил)бензолсульфонамид**



[00689] К раствору 3-бром-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (3,5 г, 7,09 ммоль, чистота 84%, 1 экв.) и этинил(триметил)силана (2,09 г, 21,26 ммоль, 2,95 мл, 3 экв) в ТЭА (30 мл), прибавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (248,75 мг, 354,40 мкмоль, 0,05 экв) и CuI (67,50 мг, 354,40 мкмоль, 0,05 экв). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,53) с получением *N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-3-(2-триметилсилилэтинил)бензолсульфонамида (3,0 г, 6,36 ммоль, выход 89,7%, чистота 93,3%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,59 (дд, *J* = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,51 (д, *J* = 8,8 Гц,

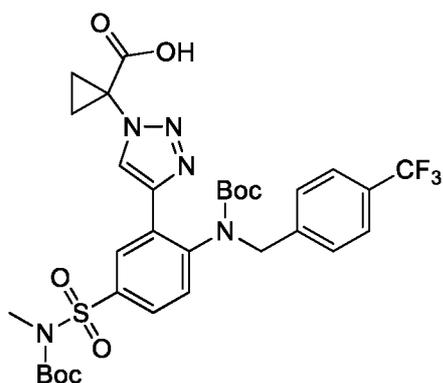
1H), 5,58 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,18 (кв, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H), 0,25 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 441,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамат



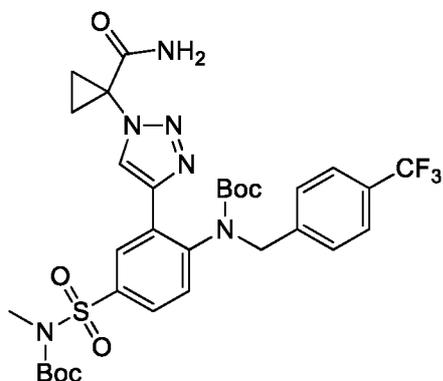
[00690] К раствору *N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-3-(2-триметилсилилэтинил)бензолсульфонамида (3 г, 6,36 ммоль, чистота 93,3%, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли ДМАП (3,88 г, 31,78 ммоль, 5 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13,87 г, 63,56 ммоль, 14,60 мл, 10 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,49) с получением *трет*-бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1,9 г, 2,56 ммоль, выход 40,3%, чистота 86,5%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,97 (шир. с, 1H), 7,72 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,07 (шир. с, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,34 (с, 9H), 0,25 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 658,3 $[M+\text{NH}_4]^+$.

Стадия 3: 1-[4-[5-[*трет*-Бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[*трет*-бутоксикарбонил-[[4-(трифторметил)фенил]метил]амино]фенил]триазол-1-ил]циклопропанкарбоновая кислота



[00691] К раствору *tert*-бутил *N*-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(2-триметилсилил)этил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1 г, 1,56 ммоль, 1 экв.) и 1-азидоциклопропанкарбоновой кислоты (595,06 мг, 4,68 ммоль, 3 экв.) в *t*-BuOH (15 мл) и H₂O (15 мл) прибавляли аскорбат натрия (309,17 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.) и CuSO₄ (249,09 мг, 1,56 ммоль, 239,51 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-[5-[*tert*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[*tert*-бутоксикарбонил-[[4-(трифторметил)фенил]метил]амино]фенил]триазол-1-ил]циклопропанкарбоновой кислоты (1,44 г, 1,55 ммоль, выход 99,4%, чистота 75,0%) в виде белого твердого вещества ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,58 (шир. с, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 7,8 Гц, 3H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,03 (шир. с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,20 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 696,2 [M+H]⁺.

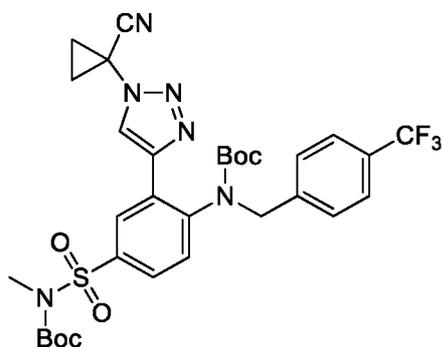
Стадия 4: *tert*-Бутил *N*-[4-[*tert*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-карбамоилциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамат



[00692] К раствору 1-[4-[5-[*tert*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[*tert*-бутоксикарбонил-[[4-(трифторметил)фенил]метил]амино]фенил]триазол-1-ил]циклопропанкарбоновой кислоты (1,2 г, 1,38 ммоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДМФА (15

мл) прибавляли ХАТУ (787,02 мг, 2,07 ммоль, 1,5 экв.), ДИЭА (356,68 мг, 2,76 ммоль, 480,71 мкл, 2 экв.) и NH₄Cl (147,62 мг, 2,76 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,59) с получением *трет*-бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-карбамоилциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1,1 г, 1,14 ммоль, выход 83,0%, чистота 72,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,57 (шир. с, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,85 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,11 (шир. с, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,51 (с, 2H), 1,37 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 695,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: *трет*-Бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-цианоциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамат



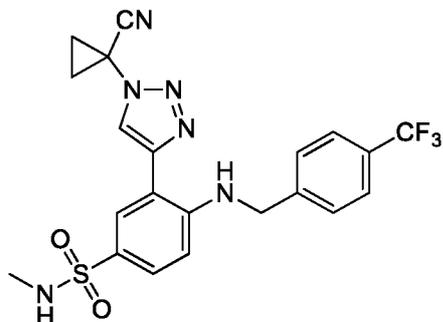
[00693] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-карбамоилциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (400 мг, 416,23 мкмоль, чистота 72,3%, 1 экв.) в EtOAc (5 мл), прибавляли ТФУ (437,10 мг, 2,08 ммоль, 289,47 мкл, 5 экв.) и пиридин (329,23 мг, 4,16 ммоль, 335,95 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил *N*-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-цианоциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (300 мг, 324,82 мкмоль, выход 78,0%, чистота 73,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,63 (шир. с, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (дд, *J* = 6,6, 11,0 Гц, 3H), 7,15 (шир. с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,48 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,05 (с, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,15 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 696,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 6:

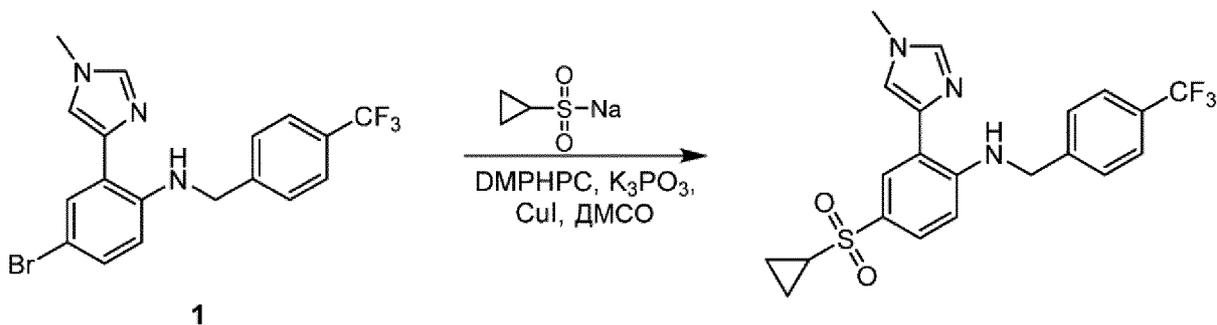
N-Циклопропил-5-(метилсульфамоил)-2-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензамид

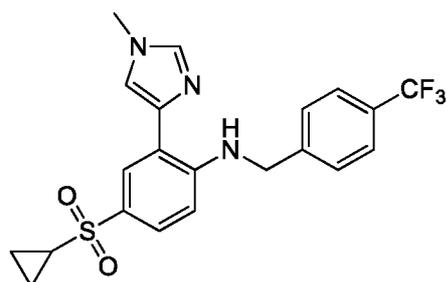


[00694] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-[1-(1-цианоциклопропил)триазол-4-ил]фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (300 мг, 324,82 мкмоль, чистота 73,3%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 41,58 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 45–75%, 10 мин, с последующей лиофилизацией с получением 3-[1-(1-цианоциклопропил)триазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (91,24 мг, 191,49 мкмоль, выход 59,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,12 (с, 1H), 8,19 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,58 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,47 (дд, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,05 (к, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,69 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,36 (д, *J* = 5,1 Гц, 3H), 2,11 (д, *J* = 10,0 Гц, 4H); ЭС-ЖХМС *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

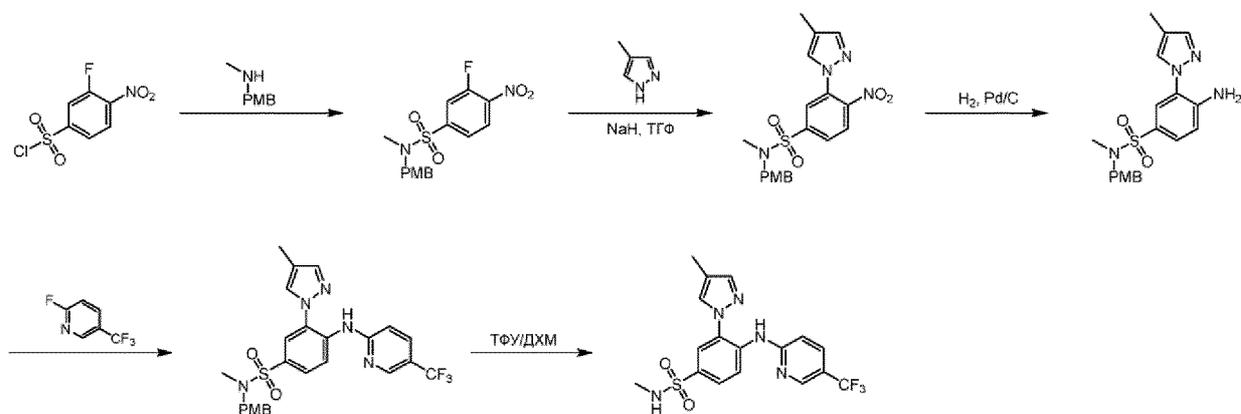
T-C-127



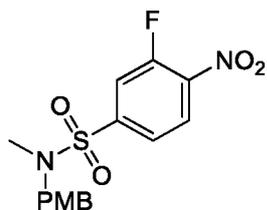
(трифторметил)фенил]метил]анилин



[00695] К раствору 4-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (100 мг, 236,45 мкмоль, 97%, 1 экв.) и циклопропилсульфинилоксинария (302,96 мг, 2,36 ммоль, 10 экв.) в ДМСО (2,5 мл) и H₂O (2,5 мл), прибавляли CuI (45,03 мг, 236,45 мкмоль, 1 экв.) и D-глюкозамин (42,37 мг, 236,45 мкмоль, 1 экв.) и KOAc (92,82 мг, 945,81 мкмоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-циклопропилсульфонил-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (15,99 мг, 35,69 мкмоль, выход 15,0%, чистота 97,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,31 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,54–7,47 (м, 4H), 7,33 (с, 1H), 6,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,47–2,39 (м, 1H), 1,32–1,26 (м, 2H), 1,00–0,94 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 436,0 [M+H]⁺.

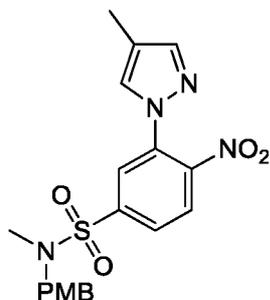
Т-С-136

Стадия 1: 3-Фтор-*N*-[[4-(метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-нитробензолсульфонамид



[00696] К раствору 3-фтор-4-нитробензолсульфонилхлорида (950 мг, 3,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (14 мл) прибавляли 1-(4-метоксифенил)-*N*-метилметанамин (608,00 мг, 4,02 ммоль, 1,01 экв.) и ДИЭА (1,54 г, 11,89 ммоль, 2,07 мл, 3 экв.) при -20 °С. Смесь перемешивали при -20 °С в атмосфере N₂ в течении 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили 2 М HCl при -10 °С до pH = 2, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 1 М HCl (20 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-нитробензолсульфонамида (1,33 г, 3,57 ммоль, выход 89,9%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,21 (дд, *J* = 7,0, 8,7 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,74–7,72 (м, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,88 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).

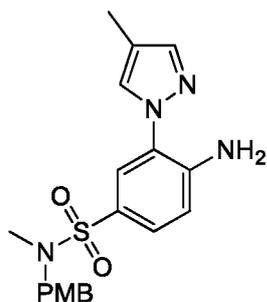
Стадия 2: ***N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-нитробензолсульфонамид**



[00697] К раствору 4-метил-1H-пиразола (292,75 мг, 3,57 ммоль, 287,01 мкл, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) прибавляли NaH (855,68 мг, 21,39 ммоль, чистота 60%, 6 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Прибавляли 3-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-нитробензолсульфонамид (1,33 г, 3,57 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 2/1, R_f = 0,40) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-нитробензолсульфонамида (360

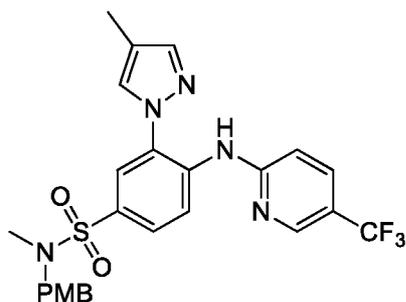
мг, 821,23 мкмоль, выход 23,0%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,97 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,95–7,89 (м, 1H), 7,87–7,82 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 417,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: **4-Амино-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)бензолсульфонамид**



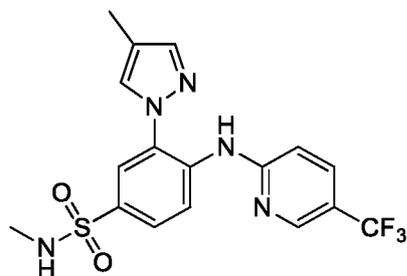
[00698] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-нитробензолсульфонамида (310 мг, 707,17 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в MeOH (80 мл) прибавляли Pd/C (294,50 мг, 277,83 мкмоль, чистота 10%, $3,93\text{e-}1$ экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,50$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-амино-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)бензолсульфонамида (300 мг, 698,64 мкмоль, выход 98,8%, чистота 90,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,15-2,07 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: ***N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



[00699] К раствору 4-амино-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)бензолсульфонамида (200 мг, 465,76 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (76,89 мг, 465,76 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли K_2CO_3 (193,11 мг, 1,40 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течении 3 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) показала, что осталось 40% исходного материала, и было обнаружено одно большое новое пятно с более низкой полярностью. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (110 мг, 186,25 мкмоль, выход 40,0%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,53 (с, 1H), 8,87 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,78–7,74 (м, 3H), 7,71–7,67 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,90–6,85 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 3,82–3,80 (м, 3H), 2,67–2,57 (м, 3H), 2,21 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 532,6 $[M+H]^+$.

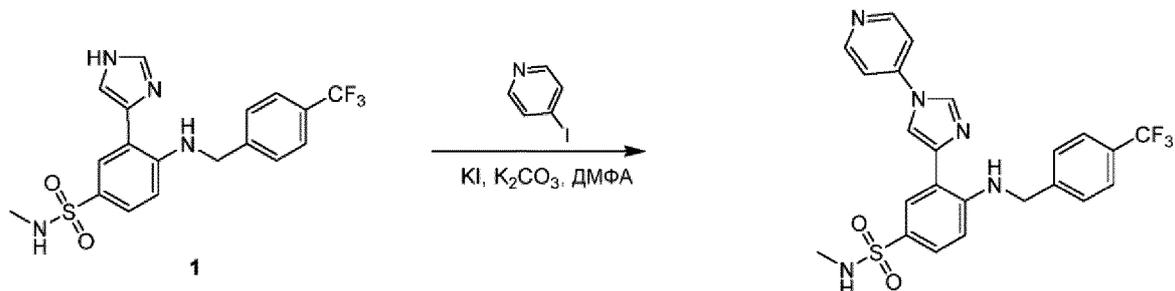
Стадия _____ 5: ***N*-Метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



[00700] Раствор *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (110 мг, 186,25 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH_3H_2O +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 48%-78%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,09 мг, 36,68 мкмоль, выход 19,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,51 (с, 1H), 8,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 2,0,

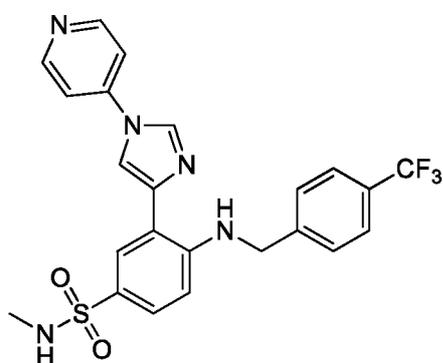
8,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, $J = 2,4, 8,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 13,9$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,44-4,21 (м, 1H), 2,71 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H), 2,21 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 412,2 $[M+H]^+$.

Т-С-138



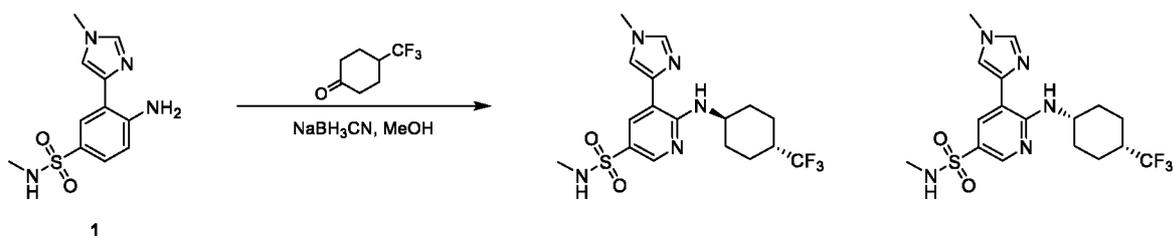
Стадия _____ 1:

N-Метил-3-(1-(4-пиридил)имидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

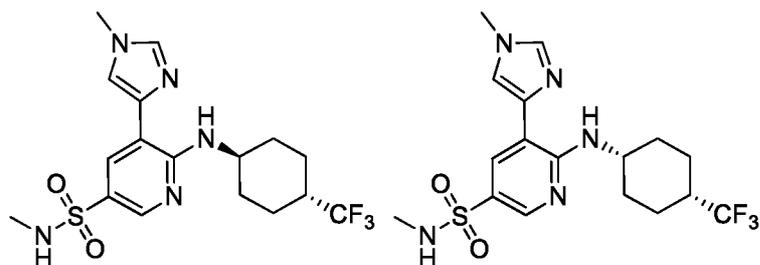


[00701] К раствору 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (150 мг, 347,21 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и 4-йодпиридина (92,53 мг, 451,37 мкмоль, 1,3 экв.) в ДМФА (4 мл) прибавляли KI (57,64 мг, 347,21 мкмоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (110,37 мг, 798,59 мкмоль, 2,3 экв.). Через смесь барботировали N₂ в течение 3 минут и перемешивали в микроволновой печи (0 бар) при 130 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 27%-57%, 10 мин) с получением *N*-метил-3-[1-(4-пиридил)имидазол-4-ил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (12,92 мг, 23,81 мкмоль, выход 6,9%, чистота 96,6%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,01-8,89 (м, 3H), 8,74 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,03 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,44 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,72 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 2,38 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 488,1 $[M+H]^+$.

Т-С-139 и Т-С-140 (изомеры Т-С-175)

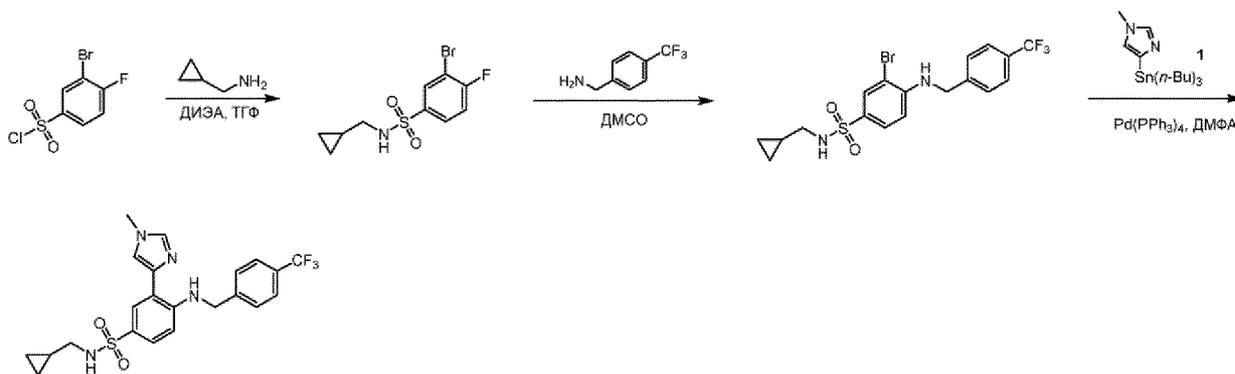


Стадия 1: **N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)амино)бензолсульфонамид и N-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(трифторметил)циклогексил)амино)бензолсульфонамид**

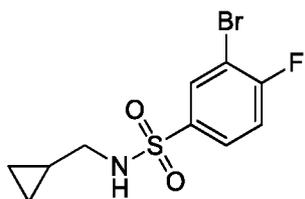


[00702] К раствору 4-амино-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 337,94 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли 4-(трифторметил)циклогексанон (168,44 мг, 1,01 ммоль, 3 экв.), затем 1 каплю AcOH. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Прибавляли NaBH₃CN (63,71 мг, 1,01 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, П1 (R_f = 0,36); П2 (R_f = 0,52)) с получением продукта, который растворяли в ACN (5 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением *N*-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)амино)бензолсульфонамида (33,97 мг, 79,94 мкмоль, выход 23,7%, чистота 98,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,72 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,82–7,70 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,38 (дд, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,98 (к, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,51–3,39 (м, 1H), 2,35 (д, *J* = 5,1 Гц, 4H), 2,13 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,92 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,55–1,40 (м, 2H), 1,34–1,20 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 417,2 [M+H]⁺ и *N*-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(трифторметил)циклогексил)амино)бензолсульфонамида (19,83 мг, 47,62 мкмоль, выход 14,1%, чистота 100,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,28 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,84–7,74 (м, 2H), 7,67 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,99 (к, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,36 (д, *J* = 5,1 Гц, 4H), 1,87 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,78–1,51 (м, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 417,2 [M+H]⁺.

T-C-141



Стадия 1: 3-Бром-N-циклопропил-4-фторбензолсульфонамид

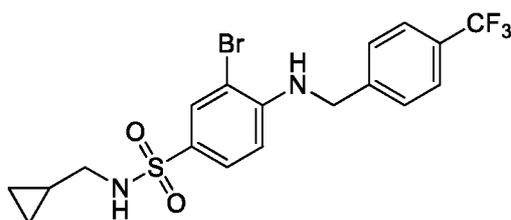


[00703] К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (0,5 г, 1,83 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли циклопропилметанамин (260,03 мг, 3,66 ммоль, 2 экв.) и ДИЭА (708,79 мг, 5,48 ммоль, 955,25 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,40$) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно новое пятно. рН смеси доводили до 7-8 с помощью HCl (1 н.), прибавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,40$) с получением 3-бром-N-(циклопропилметил)-4-фторбензолсульфонамида (230 мг, 716,50 мкмоль, выход 39,2%, чистота 96,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,10 (дд, $J = 2,3, 6,3$ Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,24 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,89–4,40 (м, 1H), 2,86 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 0,91-0,87 (м, 1H), 0,52-0,49 (м, 2H), 0,15-0,12 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 308,1, 310,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 2:

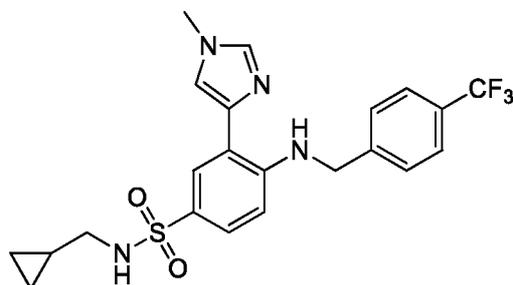
3-Бром-N-циклопропил-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00704] К раствору 3-бром-*N*-(циклопропилметил)-4-фторбензолсульфонамида (160 мг, 498,43 мкмоль, 96%, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (174,60 мг, 996,86 мкмоль, 141,95 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,55) с получением 3-бром-*N*-(циклопропилметил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамида (50 мг, 52,88 мкмоль, выход 10,6%, чистота 49,0%) в виде белого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,97 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (дд, *J* = 2,0, 8,7 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,53 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4,42 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 2,81 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 0,91-0,87 (м, 1H), 0,51-0,46 (м, 2H), 0,11 (к, *J* = 5,0 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 463,1 [M+H]⁺.

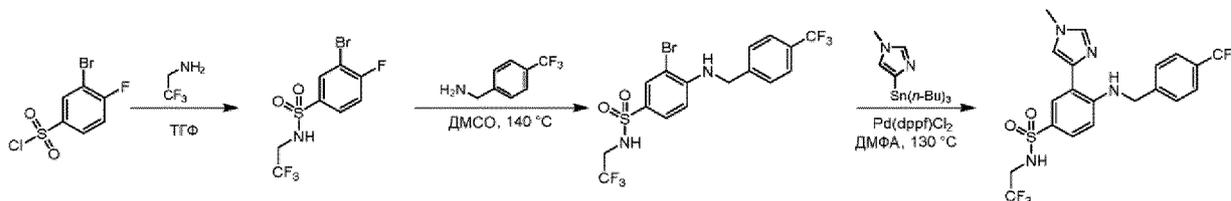
Стадия _____ 3: ***N*-(Циклопропилметил)-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амин)]бензолсульфонамид**



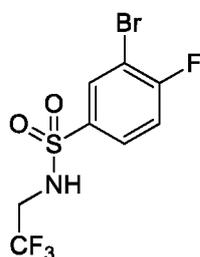
[00705] К раствору 3-бром-*N*-(циклопропилметил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамида (50 мг, 52,88 мкмоль, 49%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (43,61 мг, 105,76 мкмоль, 90%, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) прибавляли Pd(PPh₃)₄ (3,06 мг, 2,64 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением *N*-(циклопропилметил)-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамида (8,75 мг, 18,84 мкмоль, выход 35,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,22 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 5,9 Гц, 4H), 7,31 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,82-2,74 (м, 2H), 0,88 (с, 1H), 0,49-0,40 (м, 2H), 0,11-0,02 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 465,2 [M+H]⁺.

T-C-143



Стадия 1: 3-Бром-4-фтор-*N*-(2,2,2-трифторэтил)бензолсульфонамид

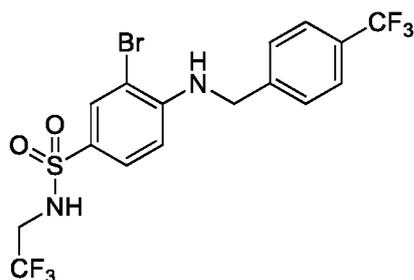


[00706] К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (300 мг, 1,04 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли раствор 2,2,2-трифторэтанамина (206,43 мг, 2,08 ммоль, 163,84 мкл, 2 экв.) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часа. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,3) с получением 3-бром-4-фтор-*N*-(2,2,2-трифторэтил)бензолсульфонамида (300 мг, 847,96 мкмоль, выход 81,3%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,09 (дд, *J* = 2,3, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (ддд, *J* = 2,3, 4,3, 8,6 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H).

Стадия _____ 2:

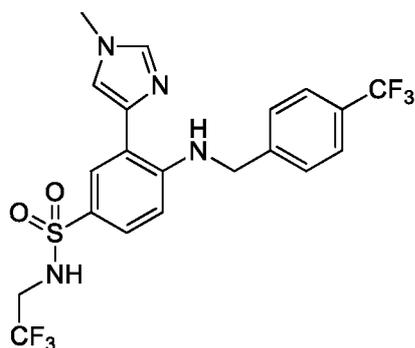
3-Бром-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00707] К раствору 3-бром-4-фтор-*N*-(2,2,2-трифторэтил)бензолсульфонамида (200 мг, 595,06 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (208,45 мг, 1,19 ммоль, 169,47 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) с получением 3-бром-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (250 мг, 458,02 мкмоль, выход 76,9%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,96 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (дд, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,53 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,63 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 493,0 [M+H]⁺.

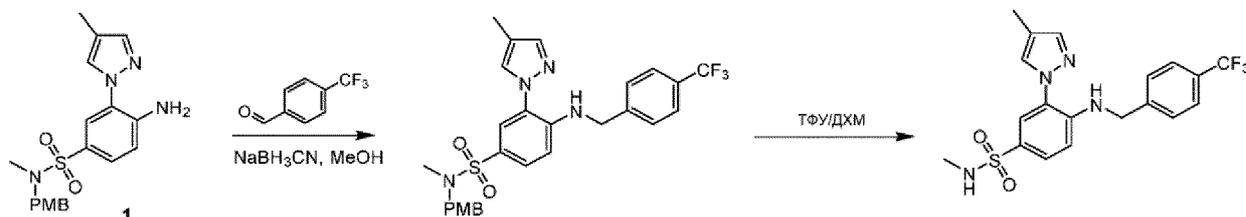
Стадия _____ 3: **3-(1-Метилимидазол-4-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



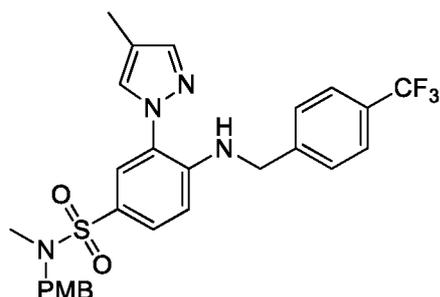
[00708] К раствору 3-бром-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (250 мг, 458,02 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (357,88 мг, 916,04 мкмоль, чистота 95%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (33,51 мг, 45,80 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в атмосфере N₂ в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (66,05 мг, 131,70 мкмоль, выход 28,7%, чистота 98,1%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,39-9,28 (м, 1H), 7,87 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,53-7,45 (м, 4H), 7,30 (д, *J*

= 1,2 Гц, 1H), 6,53 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,60 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,59 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 493,1 $[M+H]^+$.

Т-С-144

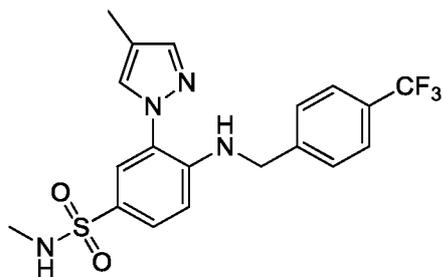


Стадия 1: *N*-[[4-(Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



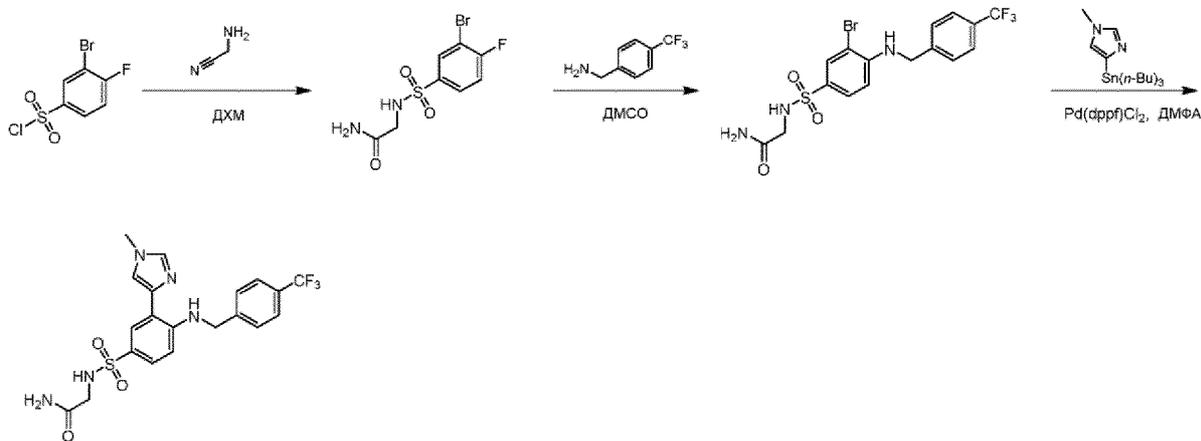
[00709] К раствору 4-амино-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 116,44 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в MeOH (1 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (22,30 мг, 128,08 мкмоль, 17,16 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Прибавляли NaBH₃CN (36,59 мг, 582,20 мкмоль, 5 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,60) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (12 мг, 19,83 мкмоль, выход 17,0%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,65-7,54 (м, 6H), 7,48 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,68 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,24-2,15 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 545,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-Метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

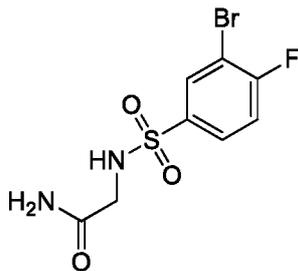


[00710] Раствор *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (110 мг, 186,25 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-3-(4-метилпиразол-1-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (3,38 мг, 7,95 мкмоль, выход 40,1%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,68 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 5H), 7,46 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,65 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,22 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 2,64 (д, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,19 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 425,2 [M+H]⁺.

Т-С-145



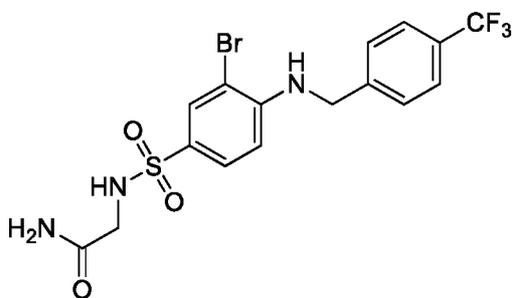
Стадия 1: 2-[(3-Бром-4-фторфенил)сульфониламино]ацетамид



[00711] К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (300 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) прибавляли ДИЭА (296,80 мг, 2,30 ммоль, 400 мкл, 2,09 экв.) и 2-

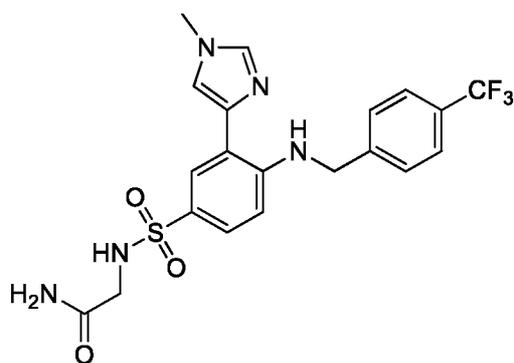
аминоацетамид (160 мг, 2,16 ммоль, 1,97 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3-бром-4-фторфенил)сульфониламино]ацетамида (330 мг, 1,03 ммоль, выход 93,8%, 97,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,10 (дд, *J* = 2,2, 6,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (ддд, *J* = 2,2, 4,6, 8,6 Гц, 1H), 7,59 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,45 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 311,0, 313,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: **2-[[3-Бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]-сульфониламино]ацетамид**



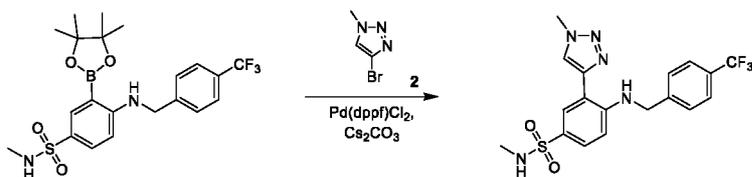
[00712] К раствору 2-[(3-бром-4-фторфенил)сульфониламино]ацетамида (200 мг, 623,54 мкмоль, 97%, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) прибавляли [4-(трифторметил)фенил]метанамин (210 мг, 1,20 ммоль, 170,73 мкл, 1,92 экв.). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 140 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) с получением 2-[[3-бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]-сульфониламино]ацетамида (200 мг, 386,04 мкмоль, выход 61,9%, 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,77 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,50 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (дд, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,87 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,24 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 466,0, 468,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: **2-[[3-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]сульфониламино]ацетамид**



[00713] К раствору 2-[[3-бром-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]сульфонамино]ацетамида (200 мг, 386,04 мкмоль, 90%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 41,00 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (210 мг, 565,81 мкмоль, 1,47 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 34%-64%, 10 мин) с получением 2-[[3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]сульфонамино]ацетамида (60 мг, 126,30 мкмоль, выход 32,7%, 98,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,33 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73–7,67 (м, 3H), 7,56 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,39–7,29 (м, 2H), 7,26–7,20 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,61 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,64 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,27 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 468,1 [M+H]⁺.

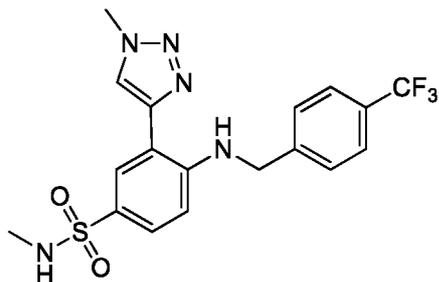
T-C-146



Стадия _____ 1:

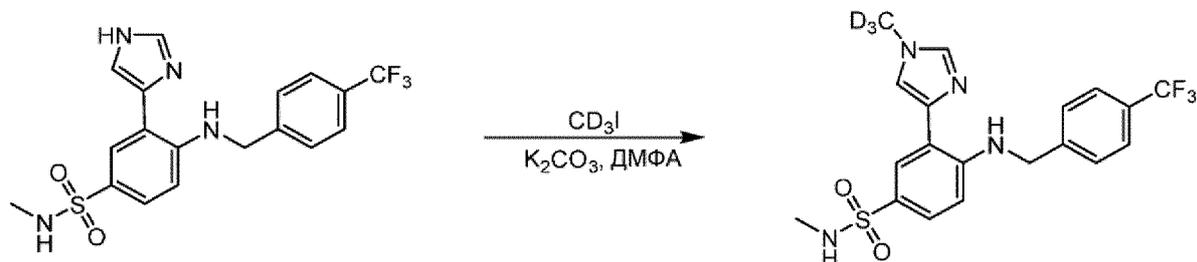
N-Метил-3-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



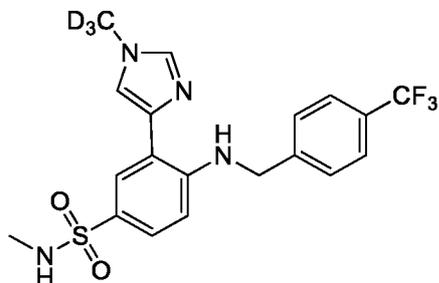
[00714] К раствору *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (300 мг, 510,30 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) и 4-бром-1-метилтриазола (123,99 мг, 765,45 мкмоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (2 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (37,34 мг, 51,03 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (332,53 мг, 1,02 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 45-75%, 10 мин, с последующей лиофилизацией с получением 3-[1-(1-цианоциклопропил)триазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (91,24 мг, 191,49 мкмоль, выход 59,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,92 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,56 (дд, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,27 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 2,63 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 426,2 [M+H]⁺.

T-C-147



Стадия _____ 1:

N-Метил-3-(1-(тридейтерометил)имидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

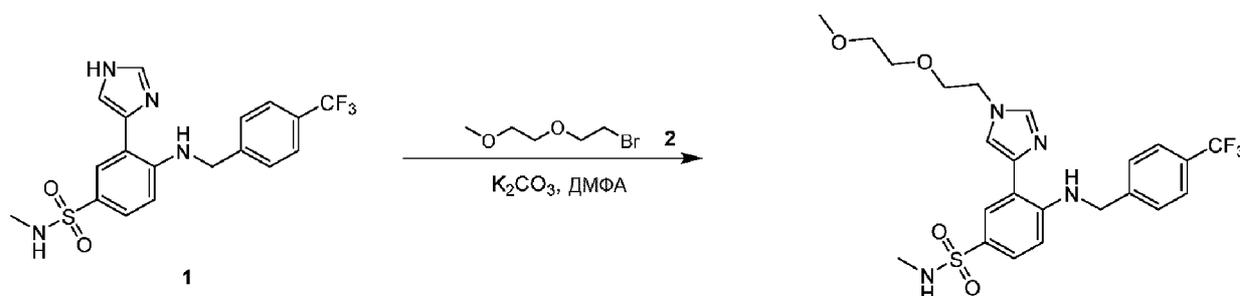


[00715] К перемешиваемому раствору 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (500 мг, 1,13 ммоль, чистота 93,0%, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) прибавляли тридейтеро(йод)метан (361,32 мг, 2,49 ммоль, 155,07 мкл, 2,2 экв.) и K₂CO₃ (187,91 мг, 1,36 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25

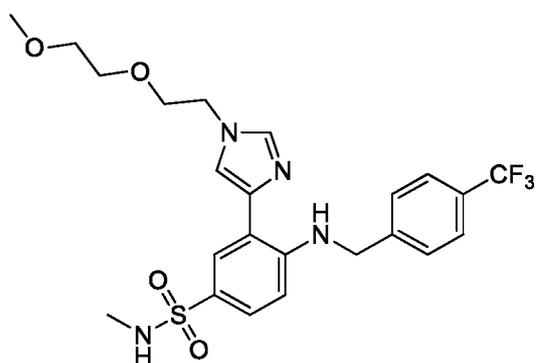
°С в атмосфере N₂ в течении 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением *N*-метил-3-[1-(тридейтериометил)имидазол-4-ил]-4-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (240 мг, 551,77 мкмоль, выход 48,7%, чистота 98,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,24 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 4H), 7,32 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,21 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 428,2 [M+H]⁺.

Т-С-148



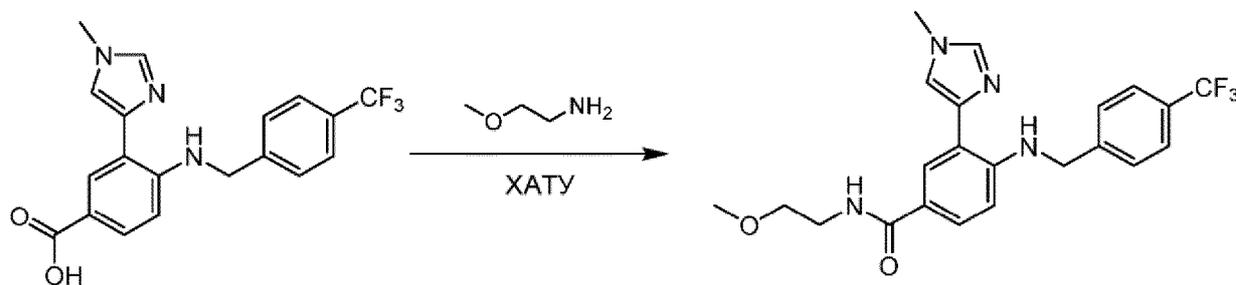
Стадия _____ 1: *N*-[[4-Метоксифенил]метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамид



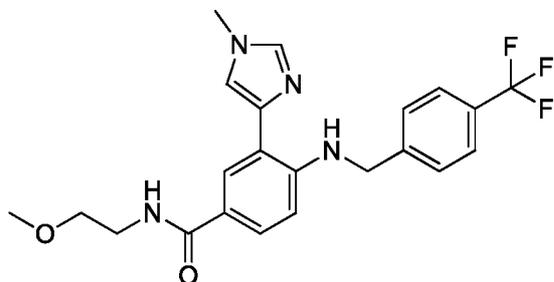
[00716] К раствору 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (50 мг, 103,55 мкмоль, 85%, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) прибавляли K₂CO₃ (28,62 мг, 207,11 мкмоль, 2 экв.) и 1-(2-бромэтокси)-2-метоксиэтан (37,91 мг, 207,11 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-[1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (24,95 мг, 48,34 мкмоль, выход 46,6%, чистота 99,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,30 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,43 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 3H), 3,82 (т, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 513,2 [M+H]⁺.

Т-С-149



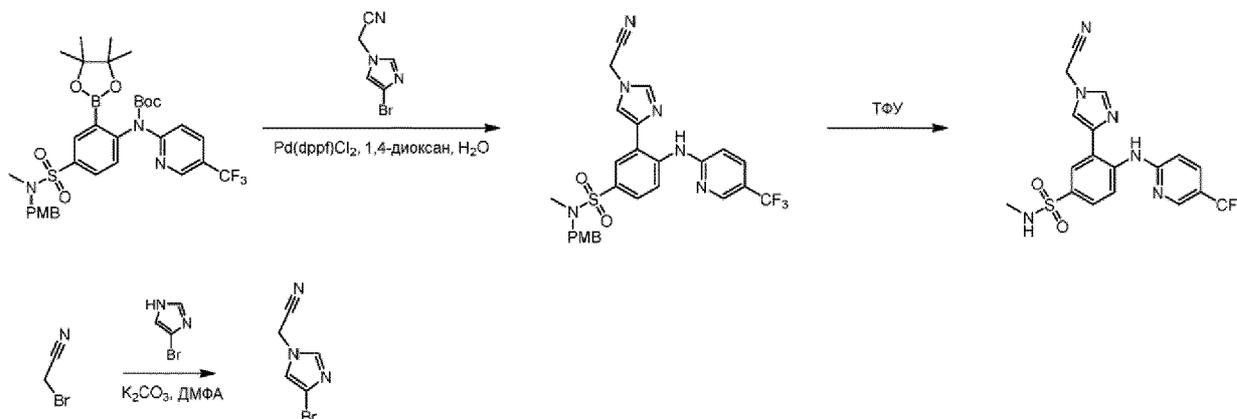
Стадия 1: *N*-(2-Метоксиэтил)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензамид



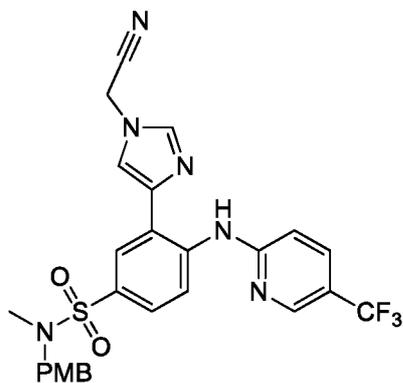
[00717] К раствору 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойной кислоты (51,02 мг, 133,21 мкмоль, 98%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли ХАТУ (60,78 мг, 159,85 мкмоль, 1,2 экв.), 2-метоксиэтанамин (16,01 мг, 213,14 мкмоль, 18,53 мкл, 1,6 экв.) и ТЕА (40,44 мг, 399,63 мкмоль, 55,62 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (основная) с получением *N*-(2-метоксиэтил)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензамида (26,85 мг, 62,09 мкмоль, выход 46,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества зеленого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,98 (шир. с, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,49 (д, *J* = 9,4 Гц, 3H), 7,40 (дд, *J* = 2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,48 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H),

6,39 (шир. с, 1H), 4,60 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,63 (к, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,38 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 433,2 $[M+H]^+$.

T-C-150

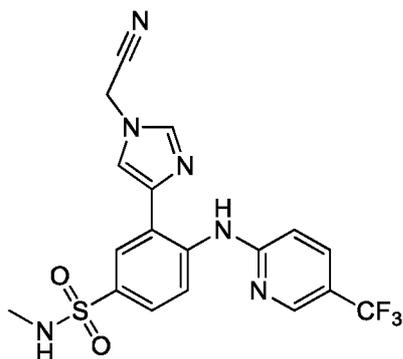


Стадия 1: 3-[1-(Цианометил)имидазол-4-ил]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



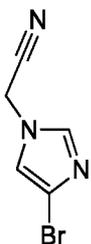
[00718] Смесь 2-(4-бромимидазол-1-ил)ацетонитрила (150 мг, 806,41 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.), *трет*-бутил *N*-[4-[(4-метоксифенил)метил-метил-сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N*-[5-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (500 мг, 652,36 мкмоль, чистота 88,4%, 8,09е-1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (100 мг, 86,54 мкмоль, 1,07е-1 экв.) и Cs_2CO_3 (800 мг, 2,46 ммоль, 3,04 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ $EtOAc$ = 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ $EtOAc$ = 1/1, R_f = 0,16, 0,05) с получением 3-[1-(цианометил)имидазол-4-ил]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (30 мг, 35,41 мкмоль, выход 4,4%, чистота 65,7%) в виде бесцветной смолы. ЭС-ЖХМС m/z 557,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: **3-[1-(Цианометил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид**



[00719] К раствору 3-[1-(цианометил)имидазол-4-ил]-*N*-[[4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино] бензолсульфонамида (30 мг, 53,90 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 125,28 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 41%-71%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 3-[1-(цианометил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (1,76 мг, 4,03 мкмоль, выход 7,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,81 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (дд, *J* = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,58 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 437,2 [M+H]⁺.

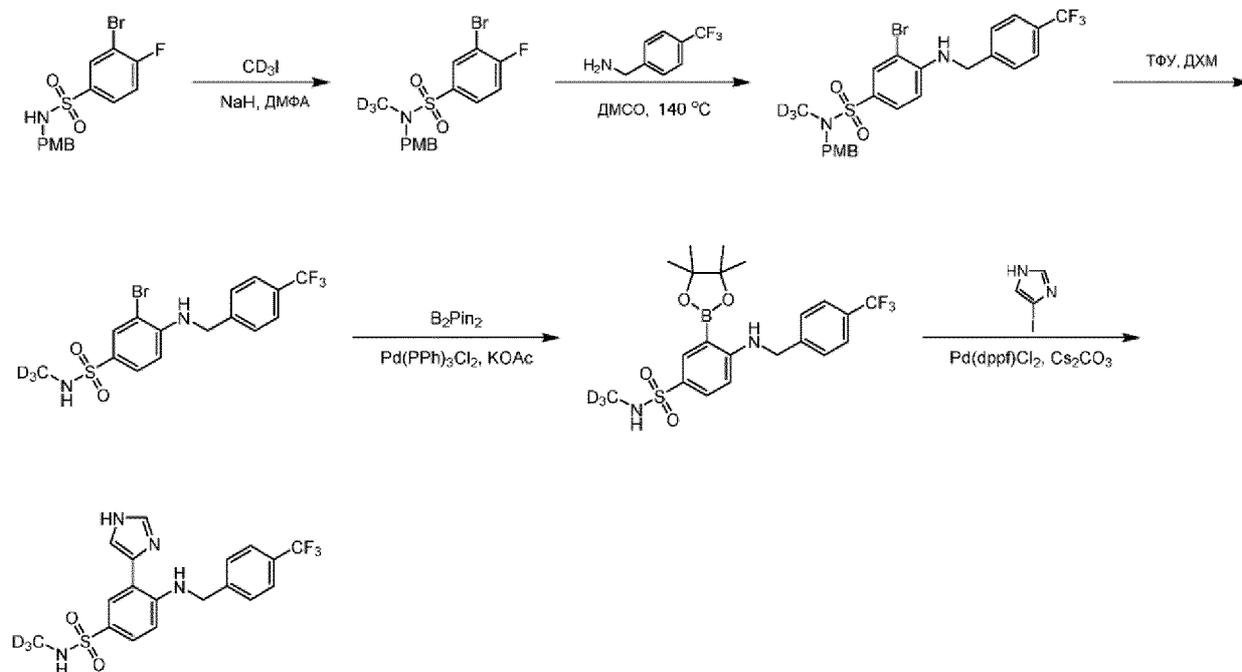
Стадия 3: **2-(4-Бромимидазол-1-ил)ацетонитрил**



[00720] К раствору 2-бромацетонитрила (2,45 г, 20,41 ммоль, 1,36 мл, 1,2 экв.) и 4-бром-1*H*-имидазола (2,5 г, 17,01 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (12 мл) прибавляли K₂CO₃ (4,70 г, 34,02 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 0%-40%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 2-(4-бромимидазол-1-ил)ацетонитрила (1,5 г, 8,06 ммоль, выход 47,4%, 90,0%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,78 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 186,1, 188,1 [M+H]⁺.

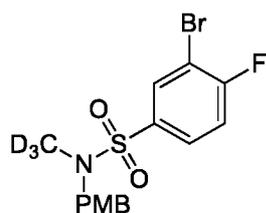
T-C-154



Стадия _____ 1:

3-Бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-

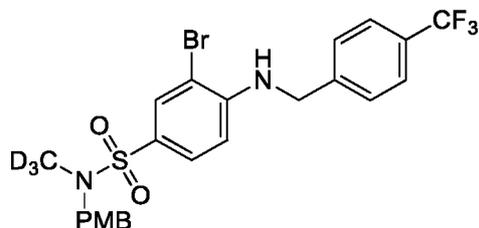
(тридейтерометил)бензолсульфонамид



[00721] К раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (3,2 г, 8,12 ммоль, 95%, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) прибавляли NaH (649,88 мг, 16,25 ммоль, 60%, 2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. К смеси по каплям прибавляли тридейтеро(йод)метан (2,31 г, 16,25 ммоль, 989,74 мкл, 2 экв.) при перемешивании при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-(тридейтерометил)бензолсульфонамида (3 г, 7,67 ммоль, выход 94,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества, которое

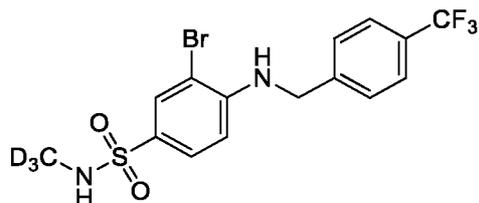
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,04 (дд, $J = 2,1, 6,2$ Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,22 (д, $J = 8,3$ Гц), 2H), 6,88 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,82 (с, 3H); ЭС-ЖХМС: желаемый m/z не найден.

Стадия _____ 2: **3-Бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



[00722] К раствору [4-(трифторметил)фенил]метанамина (2,69 г, 15,33 ммоль, 2,18 мл, 2 экв.) в ДМСО (30 мл) прибавляли 3-бром-4-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-(тридейтерометил)бензолсульфонамид (3 г, 7,67 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (80 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,58$) с получением 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (3,2 г, 5,27 ммоль, выход 68,7%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,93 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,57 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,36 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,81 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 546,1, 548,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

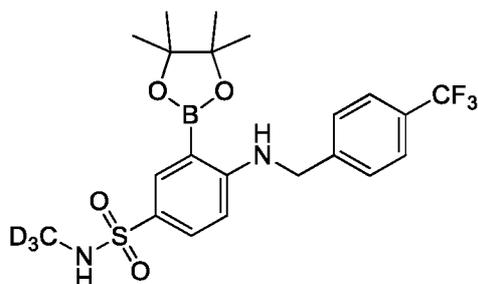
Стадия _____ 3: **3-Бром-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**



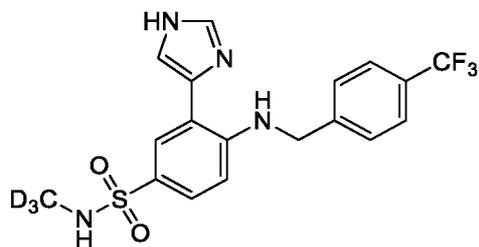
[00723] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (3,1 г, 5,11 ммоль, 90%, 1 экв.) в

ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (11,09 г, 97,24 ммоль, 7,20 мл, 19,04 экв). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (2,2 г, 4,64 ммоль, выход 90,9%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,97 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (дд, *J* = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,57 (д, *J* = 4,6 Гц, 2H), 4,21–4,15 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 426,1, 428,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид

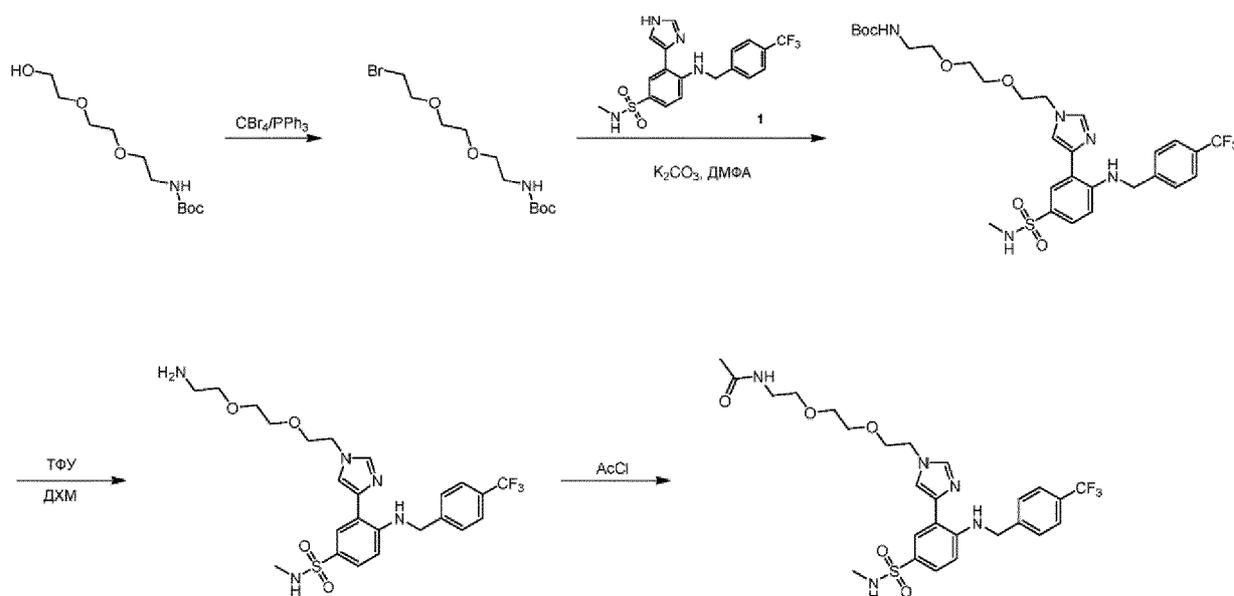


[00724] К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,22 г, 12,67 ммоль, 3 экв.) и 3-бром-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (2 г, 4,22 ммоль, 90%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (308,98 мг, 422,27 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (828,83 мг, 8,45 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в микроволновой печи (1 бар) при 75 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,64) с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (1,5 г, 2,85 ммоль, выход 67,5%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,14 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,91 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,44 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,36 (с, 12H); ЭС-ЖХМС *m/z* 474,1 [M+H]⁺.

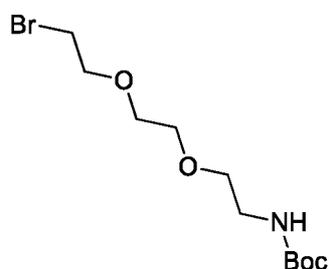


[00725] К раствору 4-йод-1*H*-имидазола (553,24 мг, 2,85 ммоль, 1 экв.) прибавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид (1,5 г, 2,85 ммоль, 90%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (208,69 мг, 285,21 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,86 г, 5,70 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N₂ в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,36) и с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(тридейтерометил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (500 мг, 1,21 ммоль, выход 42,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,39 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 6,57 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 413,9 [M+H]⁺.

T-C-155

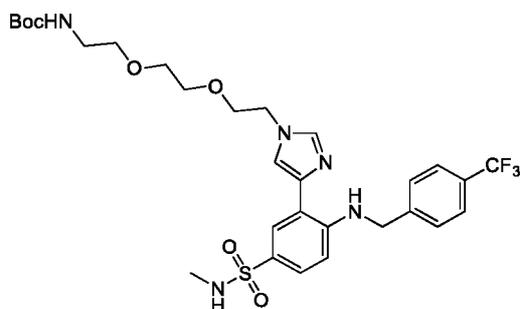


Стадия 1: *tert*-Бутил *N*-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этил]карбамат



[00726] К раствору *tert*-бутил *N*-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (300 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (631,24 мг, 2,41 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (5 мл) медленно прибавляли CBr_4 (798,13 мг, 2,41 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,37) с получением *tert*-бутил *N*-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этил]карбамата (280 мг, 654,71 мкмоль, выход 54,4%, чистота 73,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5,03 (с, 1H), 3,81 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,69-3,60 (м, 4H), 3,55 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,36-3,27 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

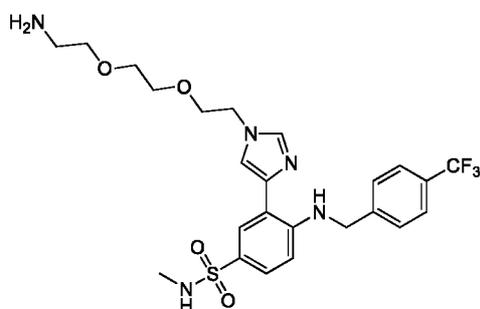
Стадия 2: *tert*-Бутил *N*-[2-[2-[2-[4-[5-(метилсульфамонил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]имидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат



[00727] К раствору 3-(1H-имидазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (250 мг, 527,52 мкмоль, чистота 86,6%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли K_2CO_3 (145,81 мг, 1,06 ммоль, 2 экв.) и *трет*-бутил *N*-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этил]карбамат (280 мг, 654,71 мкмоль, чистота 73%, 1,24 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,15) с получением *трет*-бутил *N*-[2-[2-[2-[4-[5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]имидазол-1-

ил]этокси]этокси]этил]карбамата (290 мг, 361,54 мкмоль, выход 68,5%, чистота 80,0%) в виде желтой смолы. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,31 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 1H), 7,58 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 7,47 (д, J = 10,7 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,11–4,07 (м, 1H), 3,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,60 (с, 4H), 3,56–3,52 (м, 2H), 3,32 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 2,60 (д, J = 5,3 Гц, 3H), 1,39 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 642,2 $[M+H]^+$.

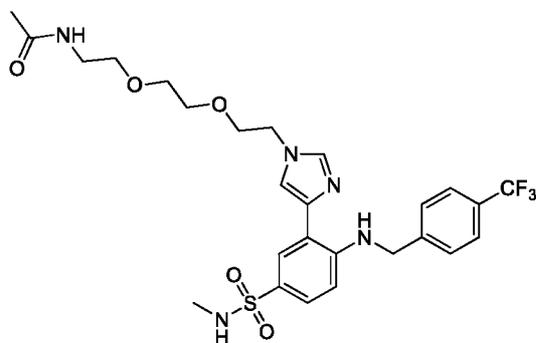
Стадия 3: 3-[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид



[00728] К раствору *трет*-бутил *N*-[2-[2-[2-[4-[5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]имидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (290 мг, 361,54 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) прибавляли ТФУ (1 мл). Смесь

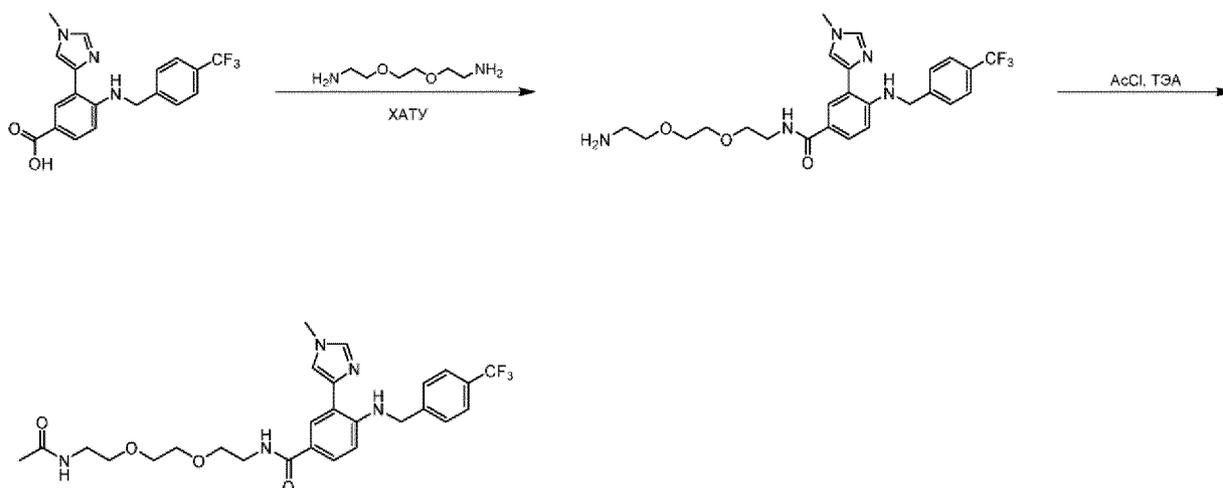
перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Растворитель удаляли с получением 3-[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (170 мг, 142,62 мкмоль, выход 39,5%, чистота 55,0%, ТФУ) в виде зеленой смолы. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,25 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,81–7,75 (м, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,56–7,53 (м, 2H), 7,49–7,45 (м, 3H), 6,50 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,58 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 4,14–4,11 (м, 2H), 4,10–4,08 (м, 2H), 3,81–3,78 (м, 2H), 3,61–3,55 (м, 4H), 3,01 (с, 2H), 2,55–2,52 (м, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 542,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 4: *N*-[2-[2-[2-[4-[5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]имидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]ацетамид

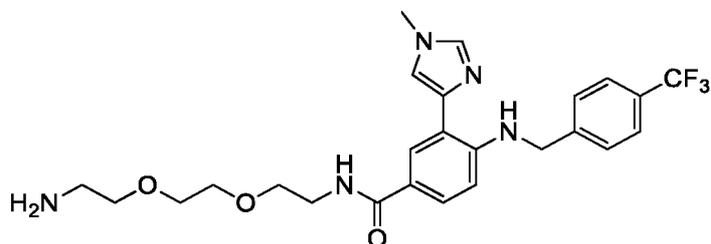


[00729] К раствору 3-[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]имидазол-4-ил]-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (100 мг, 147,71 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ацетилхлорид (10,44 мг, 132,94 мкмоль, 9,49 мкл, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C₁₈ 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-50%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением *N*-[2-[2-[2-[4-[5-(метилсульфамоил)-2-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]имидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]ацетамида (12,96 мг, 20,90 мкмоль, выход 14,2%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,88 (с, 1H), 8,02–7,85 (м, 2H), 7,70 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,17–7,02 (м, 1H), 6,65 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,84 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,62–3,58 (м, 2H), 3,52 (дд, *J* = 2,7, 5,4 Гц, 4H), 3,16 (к, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,35 (д, *J* = 4,2 Гц, 3H), 1,78 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 584,2 [M+H]⁺.

T-C-156

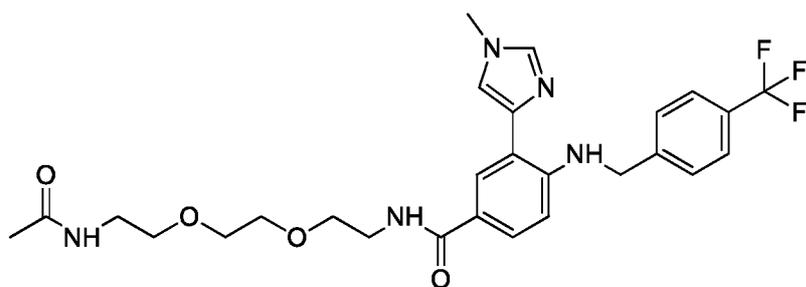


Стадия 1: *N*-(2-(2-(2-Аминоэтоксид)этоксид)этил)-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензамид



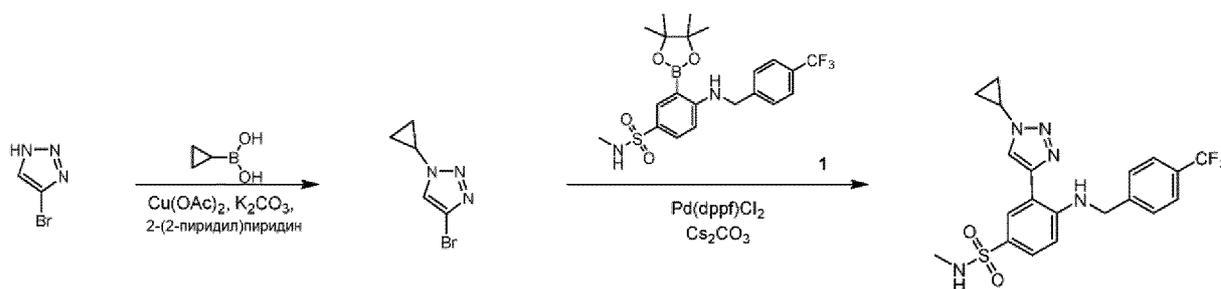
[00730] К раствору 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензойной кислоты (140 мг, 331,96 мкмоль, чистота 89,0%, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) прибавляли 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанамин (344,38 мг, 2,32 ммоль, 7 экв.), ХАТУ (151,47 мг, 398,35 мкмоль, 1,2 экв.) и *N,N*-диэтилэтанамин (100,77 мг, 995,89 мкмоль, 138,61 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (250 мг, неочищенный) в виде черно-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС *m/z* 506,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-(2-(2-(2-Ацетидамоэтоксид)этоксид)этил)-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензамид

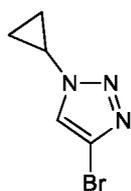


[00731] К раствору *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (133,40 мг, 263,88 мкмоль, чистота Н/О, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) прибавляли ацетилхлорид (20,71 мг, 263,88 мкмоль, 18,83 мкл, 1 экв.) и ТЕА (80,11 мг, 791,64 мкмоль, 110,19 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35–65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением *N*-[2-[2-(2-ацетидаминоэтокси)этокси]этил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензамида (45,54 мг, 82,25 мкмоль, выход 31,1%, чистота 98,9%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,97 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,61–7,55 (м, 2H), 7,49 (д, *J* = 8,1 Гц, 3H), 7,41 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,58–6,45 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67–3,62 (с м, 6H), 3,55–3,48 (м, 4H), 3,40 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 1,94 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 548,3 [M+H]⁺.

Т-С-158



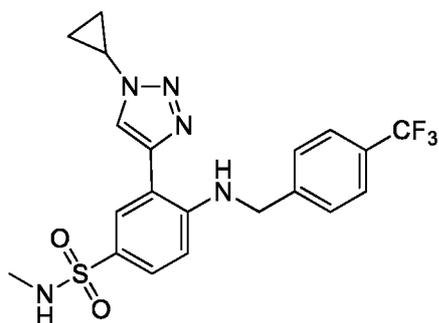
Стадия 1: 4-Бром-1-циклопропилтриазол



[00732] К раствору 4-бром-1H-триазола (250 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) прибавляли 2-(2-пиридил)пиридин (263,89 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.), Cu(OAc)₂ (306,89

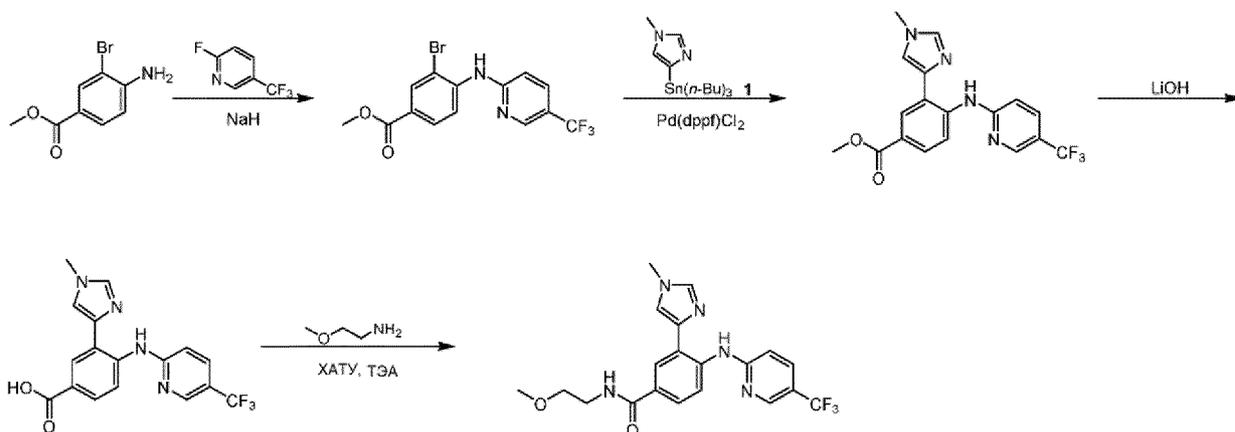
мг, 1,69 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (467,05 мг, 3,38 ммоль, 2 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (217,70 мг, 2,53 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 50 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ДХМ = 3/1, ТСХ: ПЭ/ДХМ = 3/1, R_f = 0,60) с получением 4-бром-1-циклопропилтриазола (150 мг, 398,88 мкмоль, выход 23,6%, чистота 50,0%) в виде бесцветного масла. ЭС-ЖХМС *m/z* 188,1, 190,1 [M+H]⁺.

Стадия _____ 2: **3-(1-Циклопропилтриазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид**

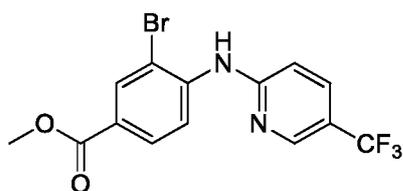


[00733] Смесь 4-бром-1-циклопропилтриазола (120 мг, 319,11 мкмоль, чистота 50%, 1 экв.), *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (187,60 мг, 319,11 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (23,35 мг, 31,91 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (103,97 мг, 319,11 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-циклопропилтриазол-4-ил)-*N*-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (24,08 мг, 53,34 мкмоль, выход 16,7%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,80 (с, 1H), 8,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (дд, *J* = 1,9, 8,8 Гц, 1H), 7,02 (к, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,69 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,09 (тт, *J* = 3,8, 7,5 Гц, 1H), 2,36 (д, *J* = 5,2 Гц, 3H), 1,31–1,27 (м, 2H), 1,20–1,15 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 452,1 [M+H]⁺.

T-C-162

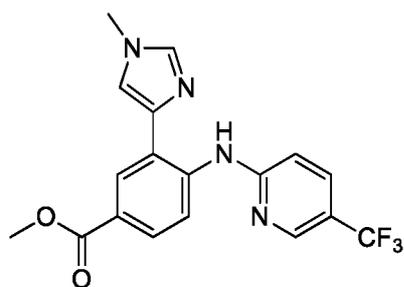


[00734] Стадия 1: Метил 3-бром-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоат



[00735] К раствору метил 4-амино-3-бромбензоата (5 г, 21,73 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) по каплям прибавляли NaH (1,74 г, 43,47 ммоль, чистота 60%, 2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Прибавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (4,31 г, 26,11 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Смесь прибавляли к насыщенному водному NH₄Cl при 0°С, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,72) с получением метил-3-бром-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоата (1,7 г, 4,34 ммоль, выход 19,9%, чистота 95,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H); ЖХ-МС m/z 376,7 [M+H]⁺.

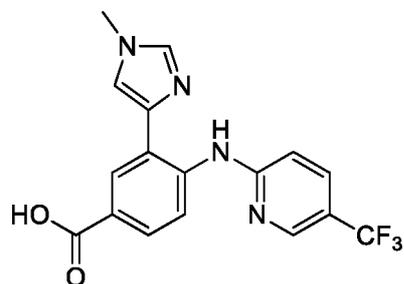
Стадия 2: Метил 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоат



[00736] К раствору метил 3-бром-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоата (1,7 г, 4,53 ммоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (2,02 г, 5,44 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (20 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (331,58 мг, 453,00 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_{f1} = 0,60, R_{f2} = 0,42) показала, что исходные материалы остались и было обнаружено одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,19) с получением метил 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоата (1,2 г, 3,01 ммоль, выход 66,5%, чистота 94,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,70 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (дд, J = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 3H); ЖХ-МС m/z 377,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3:

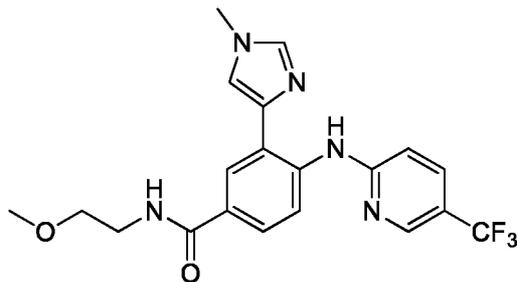
3-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензойная кислота



[00737] К раствору метил 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензоата (1,2 г, 3,19 ммоль, 1 экв.) в H₂O (10 мл), MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) прибавляли LiOH·H₂O (669,04 мг, 15,94 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

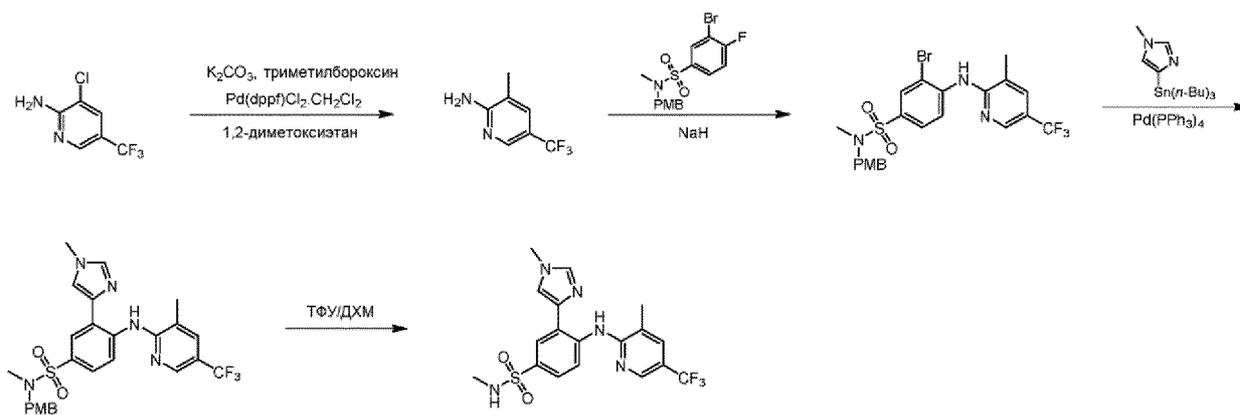
получением 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензойной кислоты (700 мг, 1,93 ммоль, выход 60,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12,42 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 2,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J = 2,0, 8,7$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H); ЖХ-МС m/z 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-(2-Метоксиэтил)-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензамид

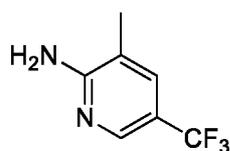


[00738] К раствору 3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензойной кислоты (100 мг, 276,01 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли ХАТУ (125,94 мг, 331,21 мкмоль, 1,2 экв.) и ДИЭА (107,02 мг, 828,03 мкмоль, 144,23 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Прибавляли 2-метоксиэтанамиин (103,65 мг, 1,38 ммоль, 119,97 мкл, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением N-(2-метоксиэтил)-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензамида (61,73 мг, 131,86 мкмоль, выход 53,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12,25 (с, 1H), 8,60–8,55 (м, 2H), 8,48–8,44 (м, 1H), 8,19 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,95–7,89 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (дд, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,51–3,42 (м, 4H), 3,28 (с, 3H); ЖХ-МС m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T-C-170

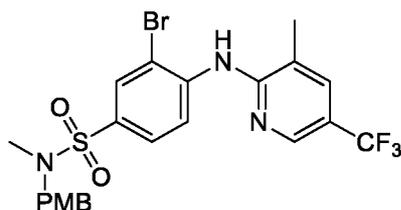


Стадия 1: 3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



[00739] К раствору 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амина (1 г, 5,09 ммоль, 1 экв.) в 1,2-диметоксиэтано (10 мл) прибавляли K_2CO_3 (2,11 г, 15,26 ммоль, 3 экв.), триметилбороксин (2,30 г, 9,16 ммоль, 2,56 мл, 50%, 1,8 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (415,47 мг, 508,76 мкмоль, 0,1 экв.). Через смесь барботировали N_2 в течение 3 минут и перемешивали в микроволновой печи при $130^\circ C$ в течение 0,5 часов. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,64$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось два новых пятна. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕтОАс (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,42$) с получением 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амина (500 мг, 2,70 ммоль, выход 53,0%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,22 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,90-4,70 (м, 2H), 2,18 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 176,8 $[M+H]^+$.

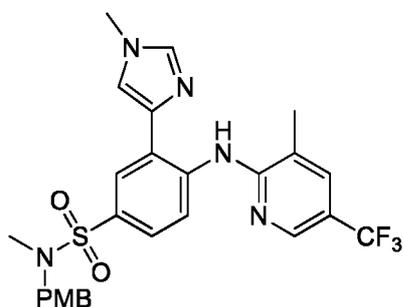
Стадия 2: 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00740] К раствору 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амина (272,20 мг, 1,47 ммоль, 95%, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли NaN (146,81 мг, 3,67 ммоль, 60% 3 экв.) при 0

°С. После перемешивания в течение 0,5 ч, прибавляли 3-бром-4-фтор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилбензолсульфонамид (500 мг, 1,22 ммоль, 95%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,55) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось два новых пятна. Остаток разбавляли H₂O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) с получением 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (420 мг, 694,36 мкмоль, выход 56,8%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,00 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 1,5, 8,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,23 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,45 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 544,0, 546,0 [M+H]⁺.

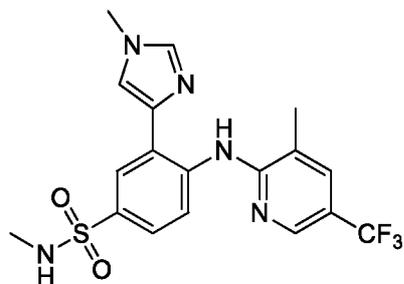
[00741] Стадия 3: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00742] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (350 мг, 578,64 мкмоль, 90%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (438,28 мг, 1,16 ммоль, 98%, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли Pd(PPh₃)₄ (33,43 мг, 28,93 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,57) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (280 мг, 502,96 мкмоль, выход 86,9%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,88 (с, 1H), 9,10

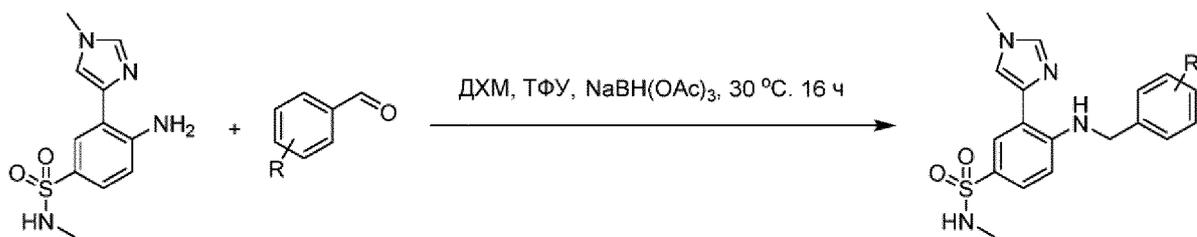
(д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 2,2, 8,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,87 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,81 (д, $J = 4,6$ Гц, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,50 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 546,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: *N*-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



[00743] Смесь *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (230 мг, 413,14 мкмоль, 98%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 32,69 экв.) перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °С в течение 3 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,51$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку прибавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (80 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,32$) с получением *N*-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (120,57 мг, 277,17 мкмоль, выход 67,1%, чистота 97,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 11,88 (с, 1H), 9,05 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J = 2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 4,33 (к, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,68 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,49 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 426,2 $[M+H]^+$.

ТК-58 - ТК-99, ТК-108, ТК-110, ТК-113 - ТК-117

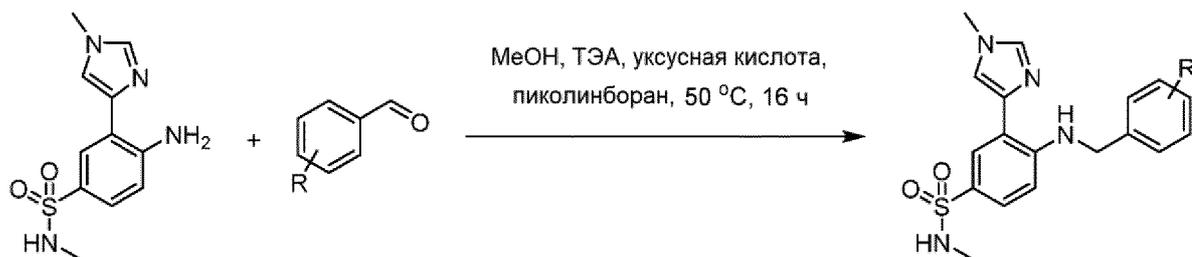


A001

B001

[00744] A001 (80,0 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и B001 (0,30 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл). К смеси прибавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189,9 мг, 0,90 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 16 ч. Проверляли реакции с помощью ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатков. Полученную смесь доводили до pH 10 добавлением по каплям насыщенного водного раствора $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Некоторые продукты осаждали из ACN (2 мл) и H_2O (4 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

TK-107, TK-109, TK-111, TK-112, TK-118

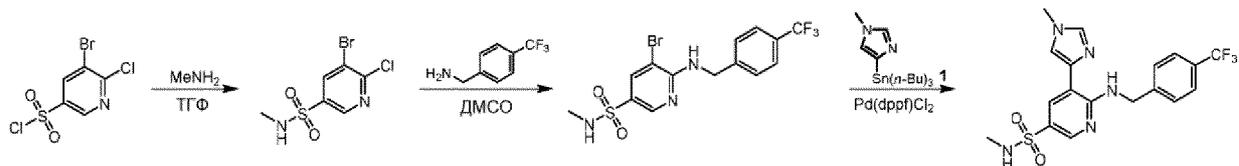


A001

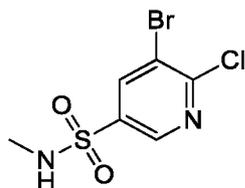
B001

[00745] A001 (80,0 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и B001 (0,30 ммоль, 1,0 экв.), растворенные в MeOH (3 мл), прибавляли TEA (130,0 мкл, 0,90 ммоль, 3,0 экв.) и уксусную кислоту (300 мкл). К смеси прибавляли пиколинборан (96,3 мг, 0,90 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течении 16 ч. Проверляли реакции с помощью ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатков. Полученную смесь доводили до pH 10 добавлением по каплям насыщенного водного раствора $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Некоторые продукты осаждали из ACN (2 мл) и H_2O (4 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

T-D-1

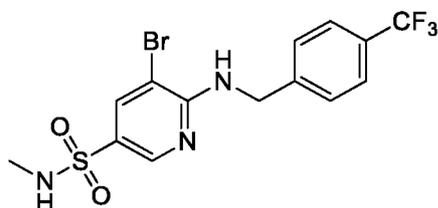


Стадия 1: 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамид



[00746] К раствору 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (2,5 г, 8,59 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) прибавляли MeNH_2 (1,62 г, 17,19 ммоль, чистота 33%, 2 экв) по каплям при -50°C и смесь перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,59$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамида (2,4 г, 7,73 ммоль, выход 90%, чистота 92%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,77 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,76 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), г, $J = 5,1$ Гц, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 285,0, 287,0, 289,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: **5-Бром-N-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид**



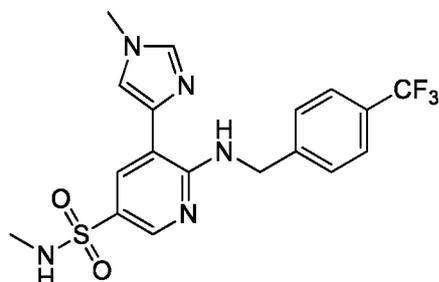
[00747] Раствор 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамида (2,4 г, 7,73 ммоль, чистота 92%, 1 экв.) и [4-(трифторметил)фенил]метанамина (2,71 г, 15,47 ммоль, 2,20 мл, 2 экв.) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,35$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,35$) с получением 5-бром-N-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (3,45 г, 7,40 ммоль, выход 95,7%, чистота 91,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,51 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 2,2$ Гц,

1H), 7,46 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), г, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,92 (ш. с, 1H), 4,82 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,41 (к, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,69 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 424,1, 426,1 $[M+H]^+$.

Стадия _____ 3:

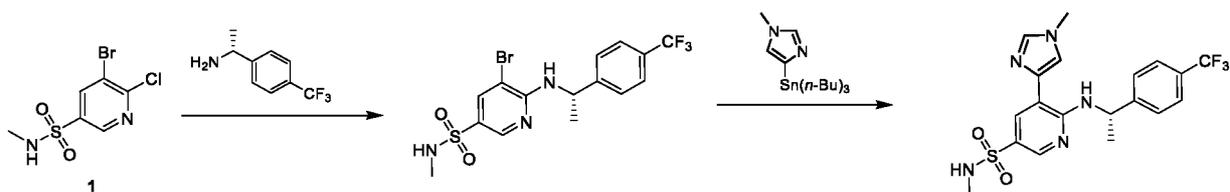
N-Метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[4-

(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид

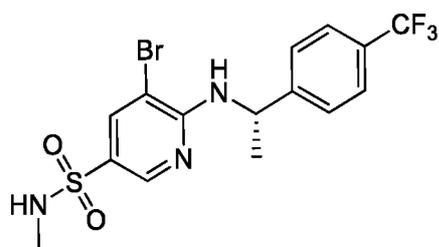


[00748] К раствору 5-бром-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (4,2 г, 9,01 ммоль, чистота 91%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (4,83 г, 11,71 ммоль, чистота 90%, 1,3 экв.) в ДМФА (80 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (659,20 мг, 0,90 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,24) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали насыщенным водн. KF (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (400 мл x 2). Органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/1 до 1/2, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,32) с получением 3,5 г сырого продукта, который растирали с MeOH (30 мл) с получением *N*-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (2,71 г, 6,37 ммоль, выход 70,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,88 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,18 (к, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,41 (д, $J = 5,1$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 426,2 $[M+H]^+$.

T-D-3



Стадия 1: 5-Бром-*N*-метил-6-[[*(1S)*-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридин-3-сульфонамид

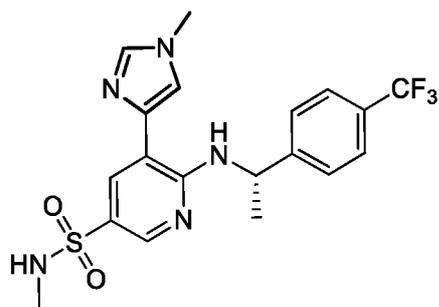


[00749] К раствору 5-бром-6-хлор-*N*-метилпиридин-3-сульфонамида (60 мг, 189,11 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) прибавляли (1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанамин (71,55 мг, 378,22 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в течении 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) с получением 5-бром-*N*-метил-6-[[1*S*]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино] пиридин-3-сульфонамида (83 мг, 179,92 мкмоль, выход 95,1%, чистота 95,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,44 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,76 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,41–5,35 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 2,67 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,63 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 440,1 [M+H]⁺.

Стадия _____ 2:

N-Метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[1*S*]-1-[4-

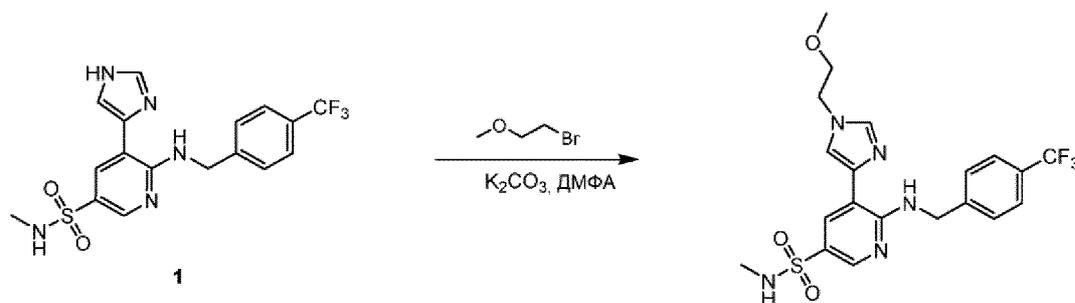
(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридин-3-сульфонамид



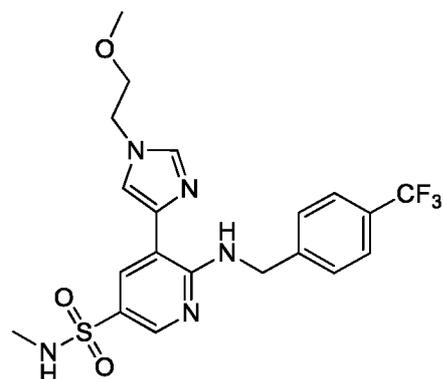
[00750] К раствору 5-бром-*N*-метил-6-[[1*S*]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридин-3-сульфонамида (83 мг, 179,92 мкмоль, чистота 95 %, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (140,58 мг, 359,83 мкмоль, чистота 95%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (13,16 мг, 17,99 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-5-(1-

метилимидазол-4-ил)-6-[[*(1S)*-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]пиридин-3-сульфонамида (17,54 мг, 39,91 мкмоль, выход 22,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,80 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,52 (д, *J* = 7,5 Гц, 3H), 7,32 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,50 (м, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,26 (к, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,64 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,63 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 440,2 [M+H]⁺.

T-D-5



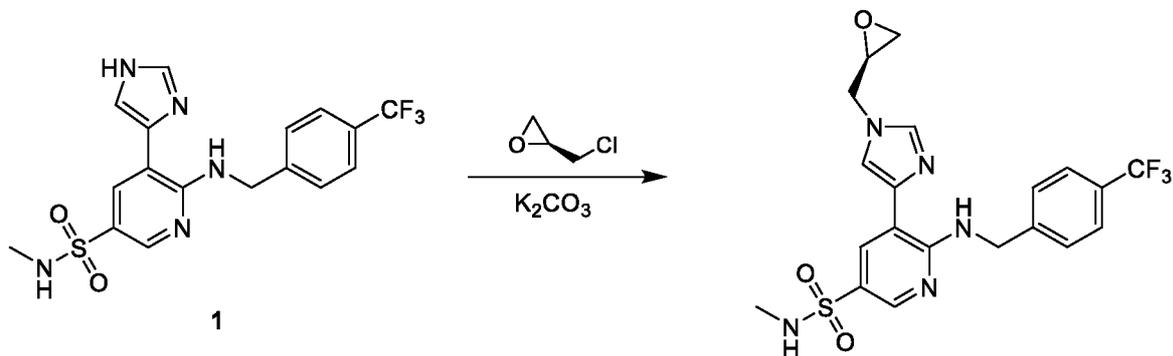
Стадия 1: **5-[1-(2-Метоксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид**



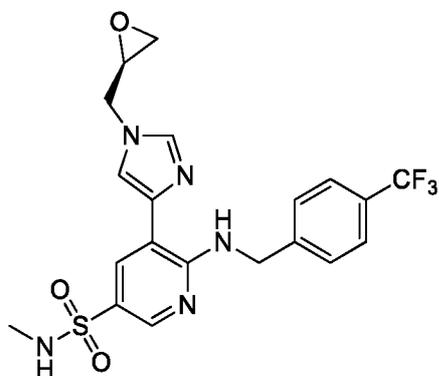
[00751] К раствору 5-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (100 мг, 243,07 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли K₂CO₃ (67,19 мг, 486,14 мкмоль, 2 экв.) и 1-бром-2-метоксиэтан (33,78 мг, 243,07 мкмоль, 22,83 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-[1-(2-метоксиэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (36,58 мг, 76,36 мкмоль, выход 31,4%, чистота 98,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,91 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,68 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,55 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,19 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,87 (д, *J* = 5,9

Гц, 2H), 4,22 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,41 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 470,0 $[M+H]^+$.

T-D-6

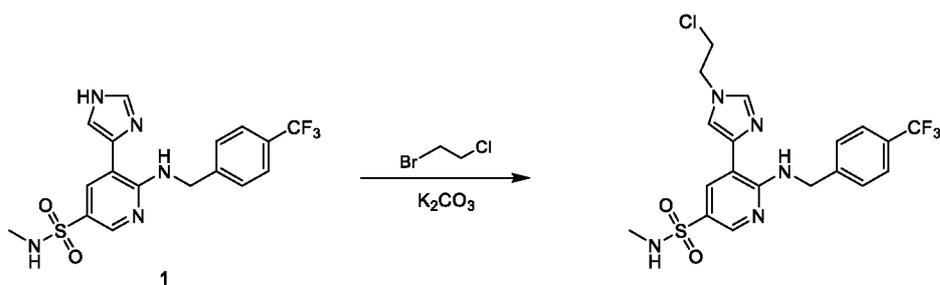


Стадия 1: *N*-Метил-5-[1-[[2*R*]-оксиран-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид

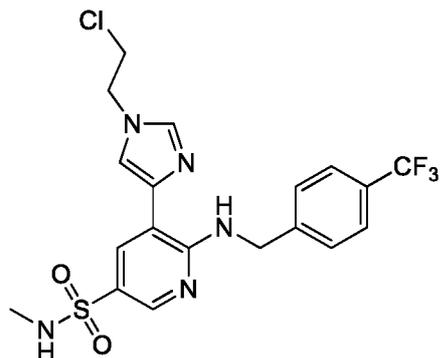


[00752] К раствору (2*S*)-2-(хлорметил)оксирана (44,98 мг, 486,14 мкмоль, 38,12 мкл, 2 экв.) и KI (80,70 мг, 486,14 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли 5-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид (100 мг, 243,07 мкмоль, 100%, 1 экв.) и K_2CO_3 (67,19 мг, 486,14 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением жидкости, которую очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-метил-5-[1-[[2(*R*)-оксиран-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (20,51 мг, 43,88 мкмоль, выход 18,1%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{31,7}_D = +1,111$ (MeOH, $c = 0,18$ г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,77 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 3H), 7,51 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,45-4,35 (м, 2H), 3,97 (дд, $J = 6,3, 14,8$ Гц, 1H), 3,30 (кд, $J = 3,0, 6,2$ Гц, 1H), 2,93 (т, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,68 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H), 2,57 (дд, $J = 2,4, 4,4$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 468,1 $[M+H]^+$.

T-D-10

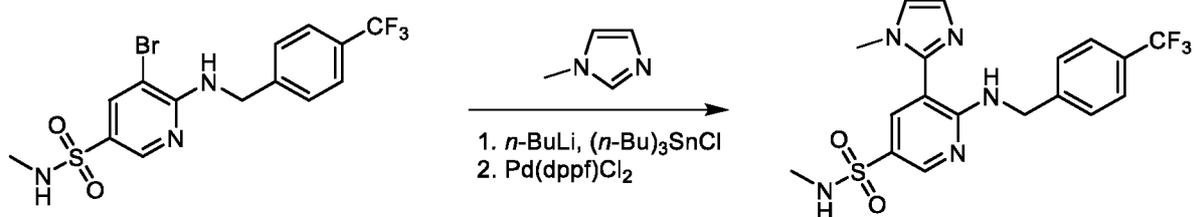


Стадия _____ 1: **5-[1-(2-Хлорэтил)имидазол-4-ил]-N-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид**



[00753] К раствору 5-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (100 мг, 243,07 мкмоль, чистота 100 %, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли K_2CO_3 (100,78 мг, 729,22 мкмоль, 3 экв) и 1-бром-2-хлорэтан (52,29 мг, 364,61 мкмоль, 30,22 мкл, 1,5 экв). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением 5-[1-(2-хлорэтил)имидазол-4-ил]-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (43,57 мг, 91,94 мкмоль, выход 37,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,86 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J = 2,0, 4,4$ Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,42 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,41 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 474,1 $[M+H]^+$.

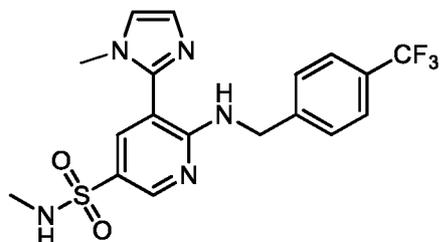
T-D-11



Стадия _____ 1:

N-Метил-5-(1-метилимидазол-2-ил)-6-[[4-

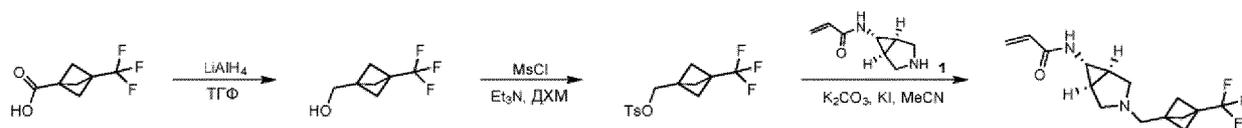
(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид



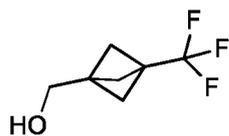
[00754] К раствору 1-метилимидазола (500 мг, 6,09 ммоль, 485,44 мкл, 18,13 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям прибавляли *n*-BuLi (2,5 М, 2,38 мл, 17,68 экв.) в атмосфере N₂ при -30°C. С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Прибавляли трибутил(хлор)станнан (2,27 г, 6,97 ммоль, 1,88 мл, 20,76 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0°C в течение 0,5 ч и при 25 °С в течение 1 ч. Прибавляли 5-бром-*N*-метил-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамид (150 мг, 335,90 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (95,00 мг, 129,83 мкмоль, 3,87e-1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и прибавляли KF (5 г). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) и с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]); В%: 47%-77%, 10 мин) и лиофилизировали с получением

N-метил-5-(1-метилимидазол-2-ил)-6-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пиридин-3-сульфонамида (25,36 мг, 58,85 мкмоль, выход 17,5%, чистота 98,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,58 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 426,2 [M+H]⁺.

Т-Е-1

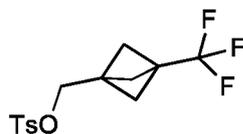


Стадия 1: [3-(Трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метанол



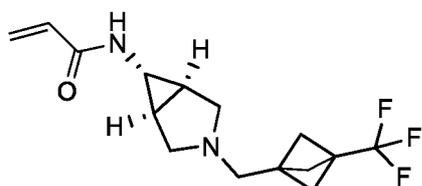
[00755] К раствору LiAlH_4 (84,28 мг, 2,22 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (200 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,60) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили 10% водн. NaOH (0,5 мл) и осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением [3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метанола (180 мг, 975,08 мкмоль, выход 87,8%, чистота 90%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,67 (с, 2H), 1,92 (с, 6H).

Стадия 2: [3-(Трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метилметансульфонат



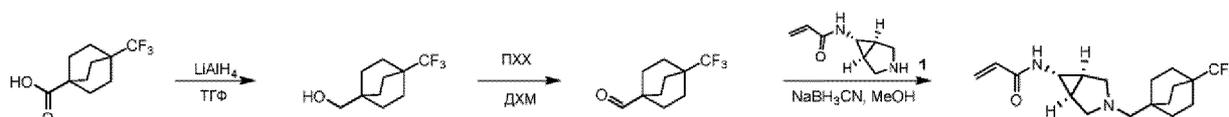
[00756] К раствору [3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метанола (180 мг, 975,08 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) и Et_3N (197,33 мг, 1,95 ммоль, 271,44 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям прибавляли MsCl (170 мг, 1,48 ммоль, 114,86 мкл, 1,52 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,67) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением [3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-метилметансульфоната (230 мг, 894,65 мкмоль, выход 91,8%, чистота 95,0%) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 4,25 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,02 (с, 6H).

Стадия 3: N-[(1S,5R)-3-[[3-(Трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

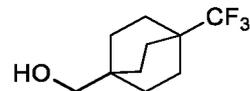


[00757] К раствору *N*-[(1*S*,5*R*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (120 мг, 360,61 мкмоль, чистота 80%, 1 экв., ТФУ) и [3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метилметансульфоната (92,71 мг, 360,61 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ACN (3 мл) прибавляли K₂CO₃ (149,52 мг, 1,08 ммоль, 3 экв.) и KI (5,99 мг, 36,06 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 16 ч. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 48%-78 %, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением *N*-[(1*S*,5*R*)-3-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (18,28 мг, 60,87 мкмоль, выход 16,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6,26 (д, *J* = 16,9 Гц, 1H), 6,01 (дд, *J* = 10,4, 16,9 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 5,54 (шир. с, 1H), 3,17 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 3,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,37 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 1,86 (с, 6H), 1,61 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 301,2 [M+H]⁺.

Т-Е-8

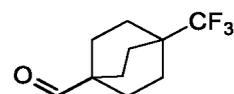


Стадия 1: [4-(Трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метанол



[00758] К раствору 4-(трифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (300 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли LiAlH₄ (102,49 мг, 2,70 ммоль, 2 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,59) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили 10% водн. NaOH (0,5 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали с получением [4-(трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метанола (280 мг, 1,28 ммоль, выход 94,6%, чистота 95,0%) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,30 (с, 2H), 1,76-1,65 (м, 6H), 1,51-1,41 (м, 6H).

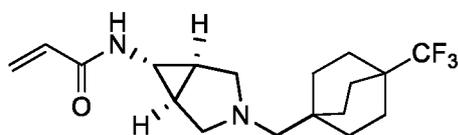
Стадия 2: 4-(Трифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид



[00759] К раствору [4-(трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метанола (50 мг, 228,12 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ПХХ (пиридиний хлорхромат) (98,35

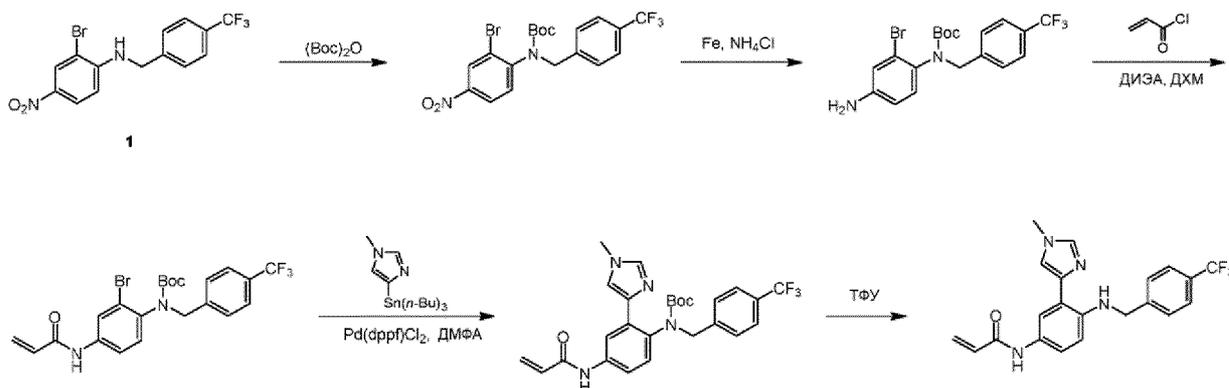
мг, 456,25 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,75) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (из ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,75) с получением 4-(трифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (50 мг, 223,08 мкмоль, выход 97,8%, чистота 92,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,47 (с, 1H), 1,76-1,69 (м, 12H).

Стадия 3: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(Трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

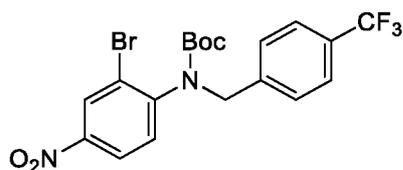


[00760] К раствору *N*-[(1*S*,5*R*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (120 мг, 360,61 мкмоль, чистота 80%, 1 экв., ТФУ) и ТЭА (36,49 мг, 360,61 мкмоль, 50,19 мкл, 1 экв.) в MeOH (10 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид (47,43 мг, 211,62 мкмоль, чистота 92%). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Прибавляли NaBH₃CN (67,98 мг, 1,08 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (24,64 мг, 71,96 мкмоль, выход 20,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6,31-6,22 (м, 1H), 6,01 (дд, *J* = 10,3, 17,1 Гц, 1H), 5,61 (дд, *J* = 1,1, 10,1 Гц, 1H), 5,49 (шир. с, 1H), 3,13 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,02 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 2,48 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,13 (с, 2H), 1,68-1,59 (м, 6H), 1,49 (с, 2H), 1,43-1,32 (м, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 343,2 [M+H]⁺.

Т-Е-9

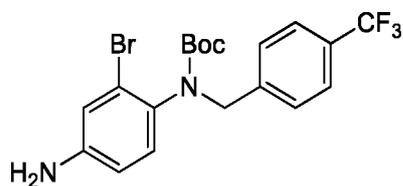


Стадия 1: *tert*-Бутил (2-бром-4-нитрофенил)(4-(трифторметил)бензил)карбамат



[00761] К раствору 2-бром-4-нитро-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (1,10 г, 2,67 ммоль, чистота 91,1%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли (Boc)₂O (1,75 г, 8,00 ммоль, 1,84 мл, 3 экв.) и ДМАП (325,66 мг, 2,67 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,51) с получением *tert*-бутил *N*-(2-бром-4-нитрофенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1,15 г, 2,40 ммоль, выход 89,9%, чистота 98,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,49 (шир. с, 1H), 8,06 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,20 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,57-1,40 (м, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 375,3 [M-Boc+H]⁺.

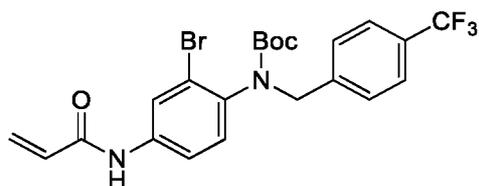
Стадия 2: *tert*-Бутил (4-амино-2-бромфенил)(4-(трифторметил)бензил)карбамат



[00762] К раствору *tert*-бутил *N*-(2-бром-4-нитрофенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1,11 г, 2,31 ммоль, 98,7%, 1 экв.) в EtOH (5 мл) и H₂O (5 мл), прибавляли Fe (646,28 мг, 11,57 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (1,24 г, 23,15 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил *N*-

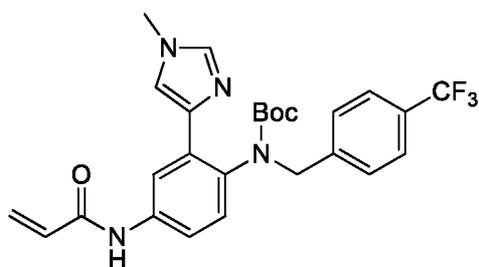
(4-амино-2-бромфенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1,01 г, 2,06 ммоль, выход 89,1%, чистота 91,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,39 (с, 2H), 6,95-6,88(м, 1H), 6,58 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,50-6,39 (м, 1H), 5,20 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 1,38 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 391,0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Стадия 3: *трет*-Бутил (4-акриламидо-2-бромфенил)(4-(трифторметил)бензил)карбамат



[00763] К раствору *трет*-бутил *N*-(4-амино-2-бромфенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (250 мг, 539,00 мкмоль, чистота 96%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли акрилоилхлорид (73,18 мг, 808,49 мкмоль, 65,92 мкл, 1,5 экв.) и ДИЭА (139,32 мг, 1,08 ммоль, 187,77 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, $R_f = 0,43$) с получением *трет*-бутил *N*-[2-бром-4-(проп-2-еноиламино)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (243 мг, 486,66 мкмоль, выход 90,2%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,60-7,53 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,26-7,18 (м, 1H), 6,92-6,75 (м, 1H), 6,46 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 6,21 (дд, $J = 10,6, 16,8$ Гц, 1H), 5,84-5,74 (м, 1H), 5,21 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,13 (к, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,63-1,52 (м, 9H), 1,33-1,25 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 521,1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Стадия 4: *трет*-Бутил (4-акриламидо-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)(4-(трифторметил)бензил)карбамат

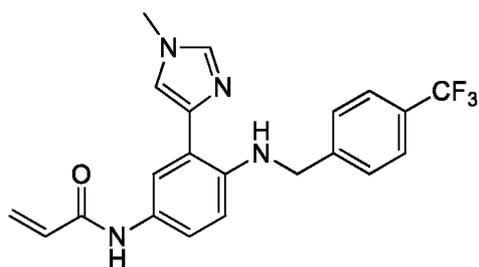


[00764] К раствору *tert*-бутил *N*-[2-бром-4-(проп-2-еноиламино)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (200 мг, 400,54 мкмоль, 100%, 1 экв) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (234,73 мг, 600,82 мкмоль, 95%, 1,5 экв) в ДМФА (7 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (29,31 мг, 40,05 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 4/5, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,20) с получением *tert*-бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(проп-2-еноиламино)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (100 мг, 199,80 мкмоль, выход 49,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,86 (с, 1H), 7,55-7,43 (м, 4H), 7,34 (д, *J* = 7,8 Гц, 3H), 6,88 (шир. с, 1H), 6,73 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,45-6,35 (м, 1H), 6,25-6,14 (м, 1H), 5,76 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 5,18 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 1H), 4,11 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,26 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 501,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 5:

N-**(3-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-**

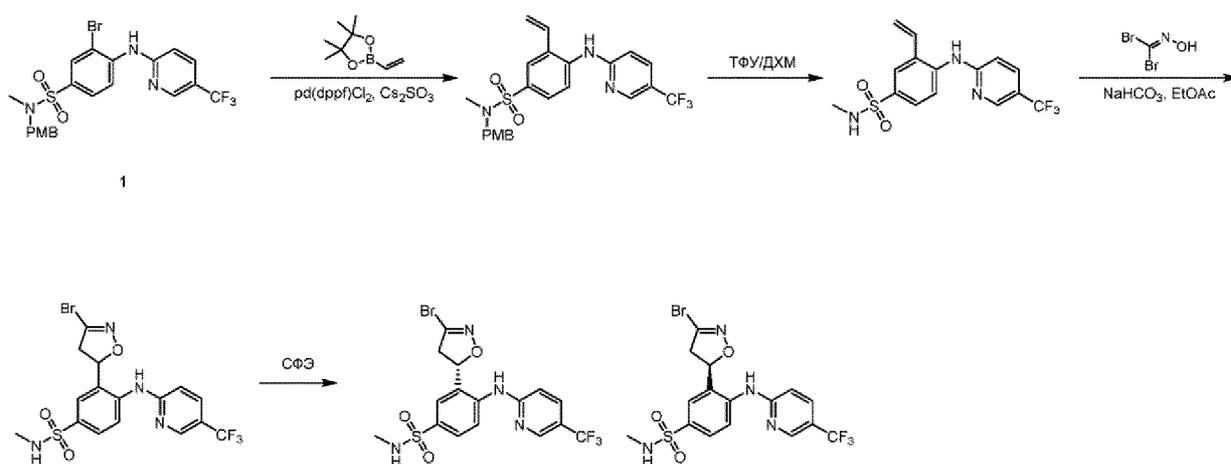
(трифторметил)бензил)амино)фенил)акриламид



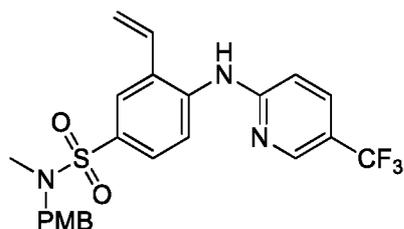
[00765] К раствору *tert*-бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(проп-2-еноиламино)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (100 мг, 199,80 мкмоль, 100%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,00 мл, 135,20 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением *N*-[3-(1-метилимидазол-4)-ил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]фенил]проп-2-енамида (10,48 мг, 26,17 мкмоль, выход 13,1%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,35 (шир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,57-7,45 (м, 5H), 7,24 (шир. с, 1H), 7,08–6,94 (м, 2H), 6,47-6,36 (м, 2H), 6,26-6,14 (м, 1H), 5,71 (д, *J*= 11,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,74 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 401,2 [M+H]⁺.

Т-Е-10 и Т-Е-11 (изомеры Т-Е-25)



Стадия 1: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамид



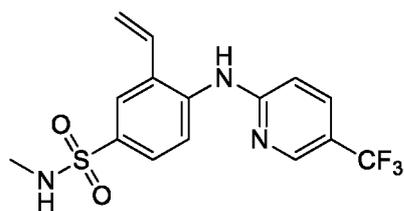
[00766] К раствору 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (600 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (348,48 мг, 2,26 ммоль, 383,79 мкл, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) прибавляли Cs₂CO₃ (737,21 мг, 2,26 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (82,78 мг, 113,13 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc

= 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,59) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамида (500 мг, 1,04 ммоль, выход 91,6%, чистота 98,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,53 (с, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,76 (дт, *J* = 2,2, 8,9 Гц, 2H), 7,25 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,93-6,82 (м, 5H), 5,83 (д, *J* = 17,6 Гц, 1H), 5,58 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,63 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 478,6 [M+H]⁺.

Стадия _____ 2:

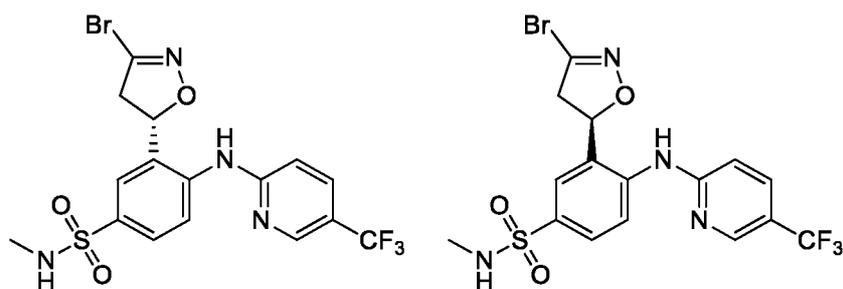
N-Метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-

винилбензолсульфонамид



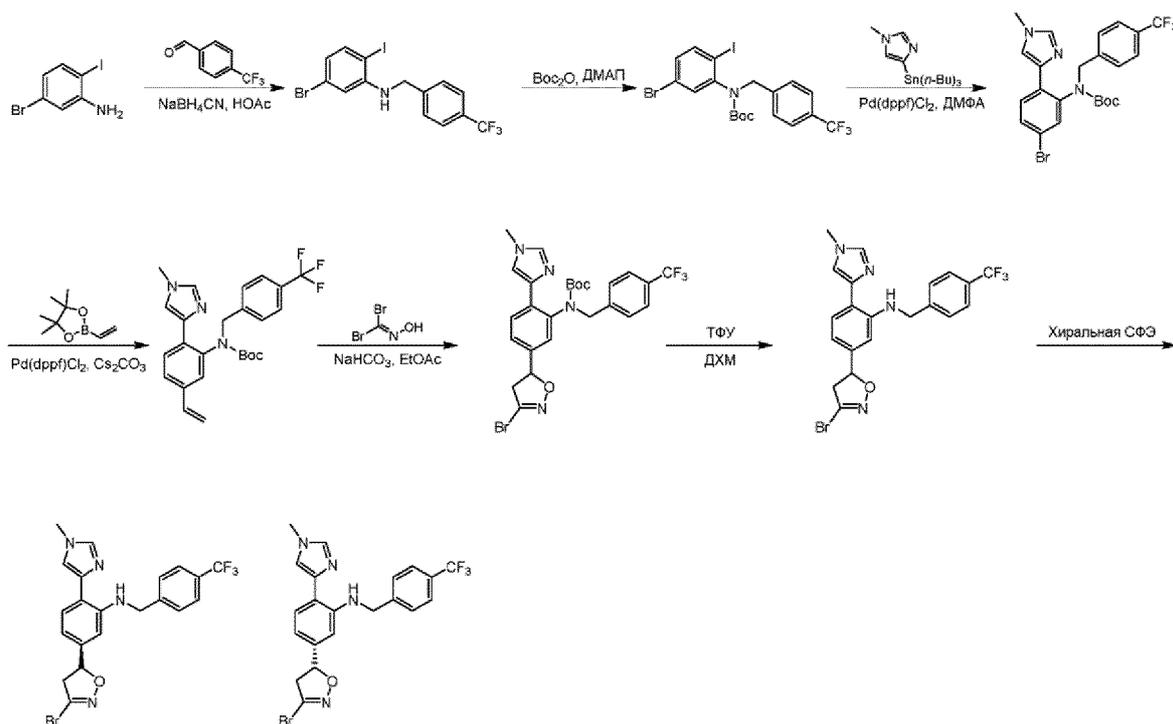
[00767] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамида (500 мг, 1,04 ммоль, 98,9% чистоты, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (1,52 г, 13,37 ммоль, 989,70 мкл, 12,90 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 2/1, R_f = 0,49) с получением *N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамида (300 мг, 805,09 мкмоль, выход 77,7%, чистота 95,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,77 (дт, *J* = 2,1, 8,5 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,90-6,80 (м, 2H), 5,83 (д, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,56 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,51 (к, *J* = 5,1 Гц, 1H), 2,72 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 358,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-[(5S)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид и 3-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид

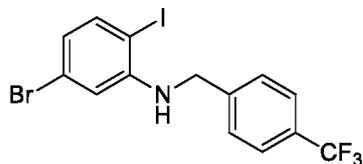


[00768] К перемешиваемому раствору *N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-винилбензолсульфонамида (270 мг, 724,58 мкмоль, 95,9%, 1 экв.) и оксима дибромметанона (293,94 мг, 1,45 ммоль, 2 экв.) в EtOAc (10 мл) прибавляли NaHCO₃ (608,70 мг, 7,25 ммоль, 281,80 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением смеси, которую разделяли на хиральной колонке СФЭ: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O МЕОН]; В%: 40%-40%) с получением пика 1 и пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением 3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (44,51 мг, 92,87 мкмоль, выход 12,8%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 1,658, ee = 100%, [α]^{31,4}_D = -44,4 (CH₃OH, c = 0,054 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,19 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,84–7,76 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,81 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,62–3,52 (м, 1H), 3,49–3,38 (м, 1H), 2,71 (д, J = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 479,0 481,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением 3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (48,81 мг, 101,84 мкмоль, выход 14,1%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 1,982, ee = 100 %, [α]^{31,4}_D = + 40,0 (CH₃OH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,83–7,76 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,81 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,62–3,51 (м, 1H), 3,49–3,39 (м, 1H), 2,71 (д, J = 5,4 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 479,1, 481,1 [M+H]⁺.

Т-Е-12 и Т-Е-13 (изомеры Т-Е-26)



Стадия 1: 5-Бром-2-йод-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилин



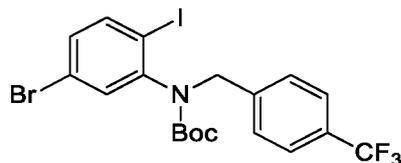
[00769] К раствору 5-бром-2-йоданилина (2,5 г, 8,39 ммоль, 1 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (4,38 г, 25,17 ммоль, 3,37 мл, 3 экв.) в MeOH (25 мл) прибавляли AcOH (50,39 мг, 839,16 мкмоль, 47,99 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 4 ч. Прибавляли NaBH₃CN (2,64 г, 41,96 ммоль, 5 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Растворитель удаляли и остаток гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,70) с получением 5-бром-2-йод-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (1,88 г, 3,67 ммоль, выход 43,7%, чистота 89,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,64 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,64-6,58 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,47 (д, J = 5,6 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 455,9, 457,9 [M+H]⁺.

Стадия 2:

трет-Бутил

N-(5-бром-2-иодфенил)-*N*-[[4-

(трифторметил)фенил]метил]карбамат



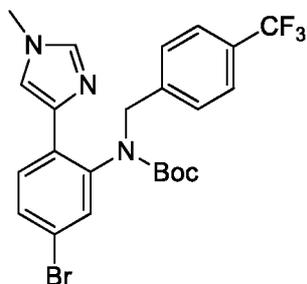
[00770] К раствору 5-бром-2-йод-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (1,88 г, 3,67 ммоль, 89%, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) прибавляли ДМАП (448,24 мг, 3,67 ммоль, 1 экв.) и Boc_2O (2,40 г, 11,01 ммоль, 2,53 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,8$) с получением *трет*-бутил *N*-(5-бром-2-иодфенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (2,23 г, сырой) в виде твердого вещества зеленого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,16 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H), 1,57 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 499,9, 421,9 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 3:

трет-Бутил

N-[5-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)фенил]-*N*-[[4-

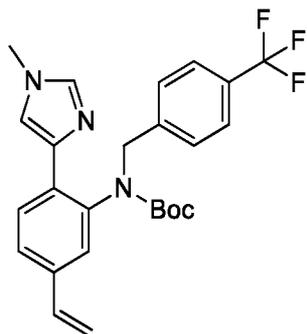
(трифторметил)фенил]метил]карбамат



[00771] Смесь *трет*-бутил *N*-(5-бром-2-иодфенил)-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (1 г, 1,73 ммоль, чистота 96,3%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (662,53 мг, 1,73 ммоль, чистота 97%, 1 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (126,70 мг, 173,15 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,40$) с получением *трет*-бутил *N*-[5-бром-2-(1-метилимидазол-4-

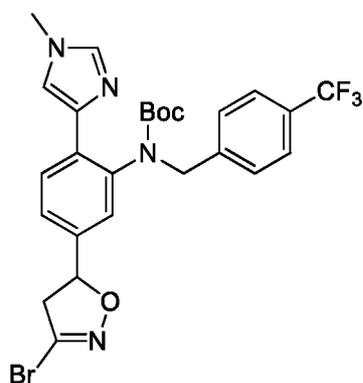
ил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (530 мг, 934,66 мкмоль, выход 54,0%, чистота 90,0%) в виде масла черно-коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,15 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,18 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,26 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 510,1, 512,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: *трет*-Бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5-винилфенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамат



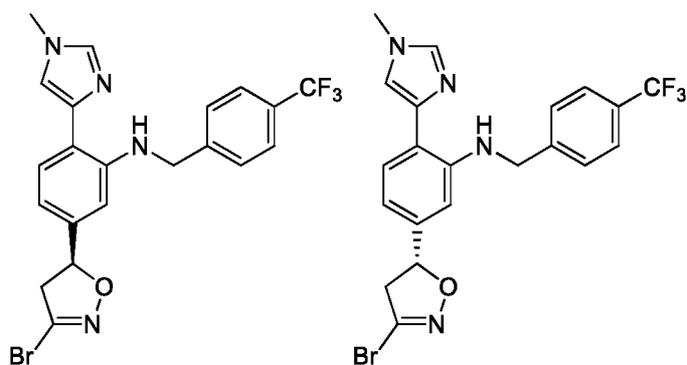
[00772] Смесь *трет*-бутил *N*-[5-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (530 мг, 934,66 мкмоль, 90%, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (287,90 мг, 1,87 ммоль, 317,07 мкл, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (68,39 мг, 93,47 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (761,33 мг, 2,34 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (4,5 мл) и H₂O (1,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) с получением *трет*-бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5-винил-фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (219 мг, 464,34 мкмоль, выход 49,7%, чистота 97,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,05 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,57 (дд, *J* = 10,9, 17,5 Гц, 1H), 5,55 (д, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,18 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,22-5,15 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,25 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 458,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: *трет*-Бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5-винилфенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамат



[00773] К раствору *tert*-бутил *N*-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5-винилфенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (169 мг, 358,33 мкмоль, 97%, 1 экв.) и оксима дибромметанона (109,02 мг, 537,49 мкмоль, 1,5 экв.) в EtOAc (3 мл), прибавляли NaHCO₃ (301,02 мг, 3,58 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил *N*-[5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (248 мг, сырой) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,51–7,47 (м, 1H), 6,95–6,82 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,54 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,30–5,08 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,59–3,45 (м, 2H), 1,54 (с, 9H).

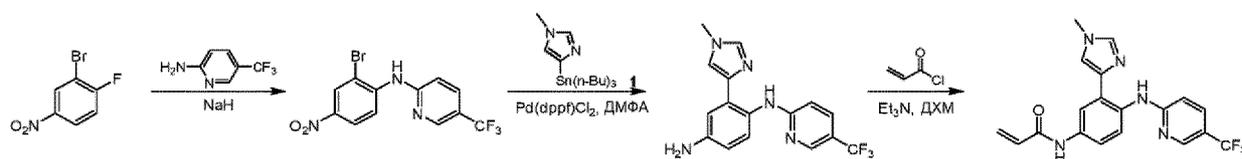
Стадия 6: (*S*)-5-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)анилин и (*R*)-5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)анилин



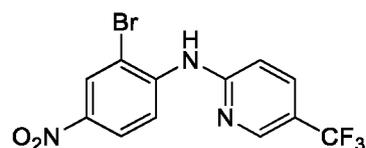
[00774] К раствору *tert*-бутил *N*-[5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)фенил]-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]карбамата (248 мг, 428,02 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (184,80 мг, 1,62 ммоль, 120 мкл, 3,79 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением

воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,05) с получением соединения, которое разделяли с помощью СФЭ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 50%-50%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN], В%: 52%-82%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (*S*)-5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)анилина (10,44 мг, 21,35 мкмоль, выход 5,0%, чистота 98,5%, СФЭ: R_t = 2,143, ee = 98,2%, [α]^{32,0}_D = + 180,0 (MeOH, c = 0,02 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,61 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,57-5,47 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,50 (дд, J = 10,9, 17,2 Гц, 1H), 3,07 (дд, J = 8,9, 17,2 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 478,8, 480,8 [M+H]⁺. Пик 2 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (*R*)-5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)анилина (9,5 мг, 18,99 мкмоль, выход 4,4%, чистота 95,9%, СФЭ: R_t = 2,482, ee = 98,8%, ee = 98,8%, [α]^{32,0}_D = -187,5 (MeOH, c = 0,016 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,52 (дд, J = 8,9, 10,9 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,50 (дд, J = 10,9, 17,2 Гц, 1H), 3,07 (дд, J = 8,8, 17,1 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 479,0, 481,0 [M+H]⁺.

Т-Е-14



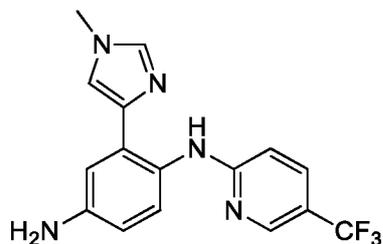
Стадия 1: *N*-(2-Бром-4-нитрофенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



[00775] К раствору 5-(трифторметил)пиридин-2-амина (1,84 г, 11,36 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) прибавляли NaH (1,36 г, 34,09 ммоль, 60%, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в

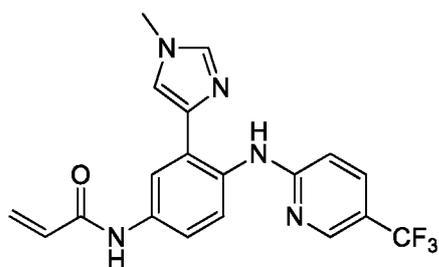
течение 30 мин. Прибавляли 2-бром-1-фтор-4-нитробензол (2,5 г, 11,36 ммоль, 1 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 5/1, R_f = 0,65) с получением *N*-(2-бром-4-нитрофенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (850 мг, 2,00 ммоль, выход 17,6%, чистота 85,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,76 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, *J* = 2,4, 9,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 363,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(1-Метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*¹-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензол-1,4-диамин



[00776] К раствору *N*-(2-бром-4-нитрофенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (700 мг, 1,93 ммоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (1,58 г, 3,87 ммоль, 91%, 2 экв.) в ДМФА (15 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (70,73 мг, 96,66 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,34) с получением 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*¹-(5-(трифторметил)-2-пиридил]бензол-1,4-диамина (300 мг, 648,04 мкмоль, выход 33,5%, чистота 72,1%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,41 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,59-7,43 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,18-7,01 (м, 2H), 6,74-6,57 (м, 2H), 3,71 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 334,3 [M+H]⁺.

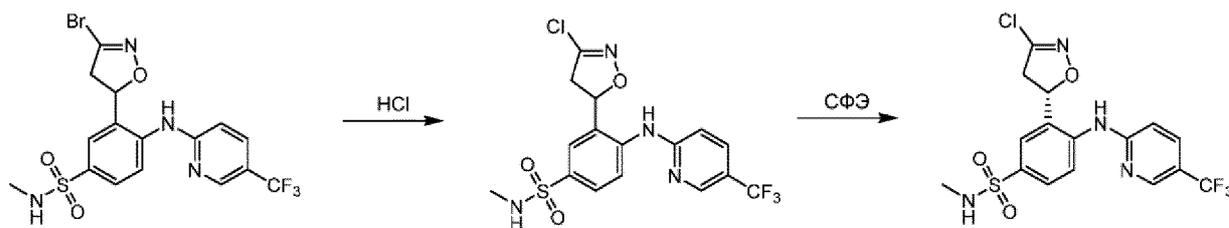
Стадия 3: *N*-(3-(1-Метил-1*H*-имидазол-4-ил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)фенил)акриламид



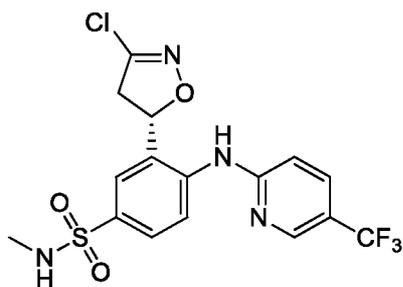
[00777] К раствору 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*¹-[5-(трифторметил)-2-пиридил]бензол-1,4-диамина (230 мг, 496,83 мкмоль, 72%, 1 экв.) и Et₃N (150,82 мг, 1,49 ммоль, 207,46 мкл, 3 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли проп-2-еноилхлорид (58,46 мг, 645,88 мкмоль, 52,66 мкл, 1,3 экв.) в атмосфере N₂ при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между водой (30 мл) и EtOAc (50 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) с получением

N-[3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]проп-2-енамида (85,15 мг, 215,43 мкмоль, выход 43,4%, чистота 98,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,30 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (дд, *J* = 2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,18 (с, 2H), 6,82 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,49-6,40 (м, 1H), 6,35-6,24 (м, 1H), 5,75 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 388,2 [M+H]⁺.

Т-Е-15 и Т-Е-16 (изомеры Т-Е-27)



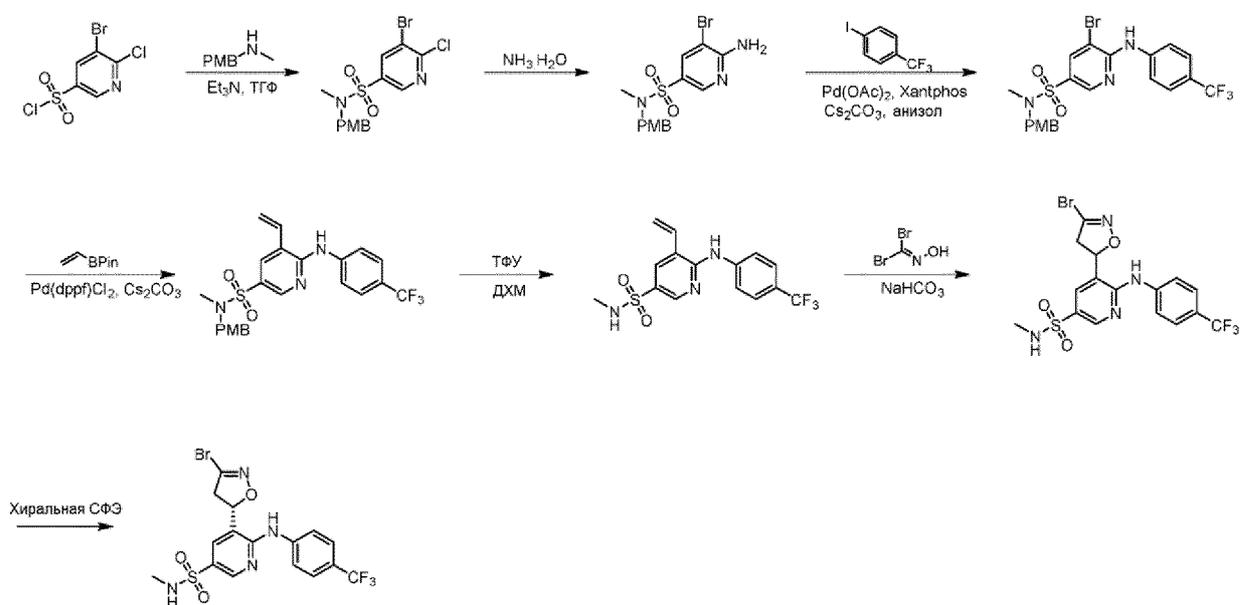
Стадия 1: 3-[(5*S*)-3-Хлор-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид



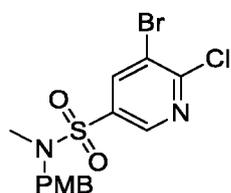
[00778] К раствору 3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (900 мг, 723,35 мкмоль, чистота

38,5%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли водн. HCl (2 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением смеси, которую разделяли на хиральной колонке СФЭ: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; V%: 25%-20%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением 3-[(5*S*)-3-хлор-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (48,36 мг, 111,22 мкмоль, выход 15,4%, чистота 100,0%, СФЭ: R_t = 1,381, ee = 99,84%, [α]_{31,4}^D = -46,15 (CH₃OH, c = 0,052 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,82 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,88 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 3,56-3,37 (м, 2H), 2,71 (д, J = 5,1 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 435,1 437,1 [M+H]⁺.

Т-Е-17 и Т-Е-18 (изомеры Т-Е-28)

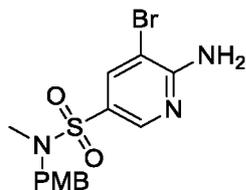


Стадия 1: 5-Бром-6-хлор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамид



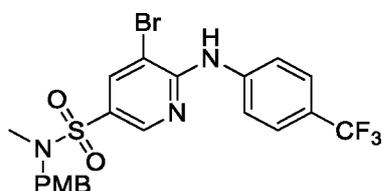
[00779] К раствору 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (1,0 г, 3,44 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (695,58 мг, 6,87 ммоль, 956,78 мкл, 2 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли 1-(4-метоксифенил)-*N*-метилметанамин (571,67 мг, 3,78 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -30 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,56) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь выливали в воду (50 мл), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-бром-6-хлор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамида (1,1 г, 2,49 ммоль, выход 72,6%, чистота 92,0%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,71 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,90-6,85 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,70 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 405,0, 407,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: **6-Амино-5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамид**



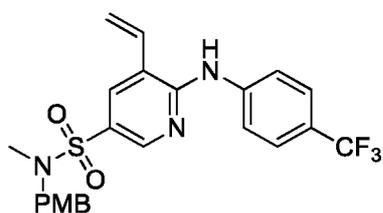
[00780] К раствору 5-бром-6-хлор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамида (950 мг, 2,15 ммоль, чистота 92%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли NH₃·H₂O (1,48 мл, чистота 28%, 5 экв.). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 100 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,31) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Растворитель удаляли с получением 6-амино-5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамида (860 мг, 2,12 ммоль, выход 98,2%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,33 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,31 (шир. с, 2H), 7,23 (д, *J* = 8,4 Гц, 3H), 6,92 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H).

Стадия 3: **5-Бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид**



[00781] К раствору 6-амино-5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метилпиридин-3-сульфонамида (510 мг, 1,25 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) и 1-йод-4-(трифторметил)бензола (409,42 мг, 1,51 ммоль, 221,31 мкл, 1,2 экв.) в анизоле (20 мл), прибавляли Pd(OAc)₂ (42,24 мг, 188,15 мкмоль, 0,15 экв.), хантphos (72,58 мг, 125,43 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (613,02 мг, 1,88 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали EtOAc (30 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,57) с получением 5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (587 мг, 1,05 ммоль, выход 83,8%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,61 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,64 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,23 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,88 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,65 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 530,0, 532,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамид



[00782] К раствору 5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (587 мг, 1,05 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (323,88 мг, 2,10 ммоль, 356,70 мкл, 2 экв.) в 1,4-диоксане (18 мл) и H₂O (3 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (76,94 мг, 105,15 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (685,17 мг, 2,10 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,49) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (350 мг, 732,99 мкмоль, выход 69,7%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,62 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,23 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,87 (д, *J* = 8,5 Гц, 3H), 6,75 (дд, *J* = 11,1, 17,3 Гц,

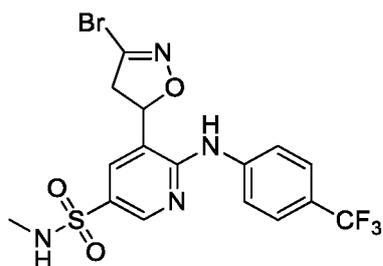
1H), 5,84 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,71 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,63 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 478,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: *N*-Метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамид



[00783] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (300 мг, 628,27 мкмоль, чистота 100 %, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часа. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,58$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали с получением *N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (330 мг, 616,07 мкмоль, выход 98,1%, чистота 88,0%, ТФУ) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,50 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,05 (дд, $J = 10,9, 17,2$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

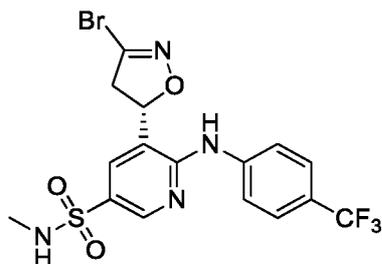
Стадия _____ 6: 5-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид



[00784] К раствору *N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (330 мг, 616,07 мкмоль, чистота 88%, 1 экв., ТФУ) и оксима дибромметанона (249,92 мг, 1,23 ммоль, 2 экв.) в EtOAc (20 мл) прибавляли $NaHCO_3$ (517,54 мг, 6,16 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,78$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,78$) с получением 5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (290 мг, 574,83 мкмоль, выход 93,3%,

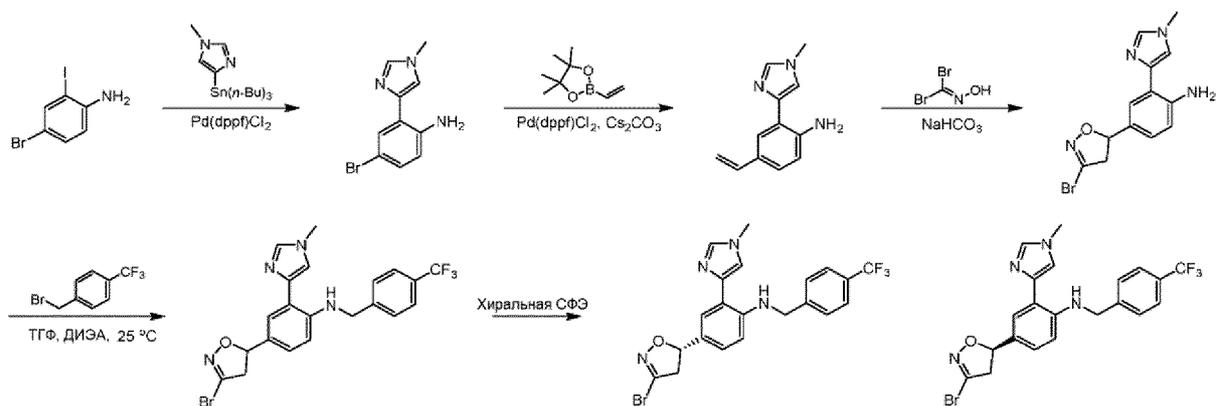
чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,71 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,74–7,66 (м, 2H), 7,64–7,57 (м, 2H), 5,77 (т, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,39 (к, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,12 (к, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J = 1,8, 11,4$ Гц, 2H), 2,71 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 479,0, 481,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 7: **(S)-5-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамид**

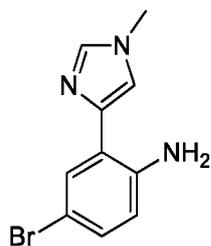


[00785] Соединение 5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид (100 мг, 198,22 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) разделяли с помощью хиральной СФЭ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 30%-30%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали с получением (S)-5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида (32,79 мг, 68,42 мкмоль, выход 34,5%, чистота 100,0%, СФЭ: $R_t = 1,372$, ee = 100%, $[\alpha]^{28,6}_D = -5,00$ (MeOH, c = 0,08 г/100 мл) в виде белого твердого вещества ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,71 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,72–7,65 (м, 3H), 7,64–7,58 (м, 2H), 5,77 (т, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,44 (к, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,62–3,51 (м, 2H), 2,71 (д, $J = 5,3$ Гц, 3H), ЭС-ЖХМС m/z 478,9, 480,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и Пик 2 концентрировали при пониженное давление с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали с получением (R)-5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида (31,64 мг, 66,02 мкмоль, выход 33,3%, чистота 100,0%, СФЭ: $R_t = 1,596$, ee = 100%, $[\alpha]^{28,8}_D = +6,67$ (MeOH, c = 0,09 г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,70 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,72–7,65 (м, 3H), 7,63–7,59 (м, 2H), 5,77 (т, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4,48 (к, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,62–3,51 (м, 2H), 2,70 (д, $J = 5,3$ Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 479,0, 481,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Т-Е-19 и Т-Е-20 (изомеры Т-Е-29)

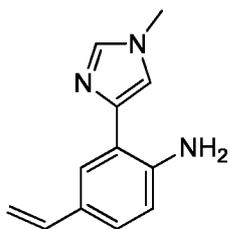


Стадия 1: 4-Бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилин



[00786] К смеси 4-бром-2-иоданилина (2 г, 6,71 ммоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (2,72 г, 6,71 ммоль, 91,5%, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (491,22 мг, 671,32 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,30) с получением 4-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилина (1 г, 3,25 ммоль, выход 48,5%, чистота 82,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,47-7,42 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,58 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,72-5,34 (м, 2H), 3,72 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 252,0, 254,0 [M+H]⁺.

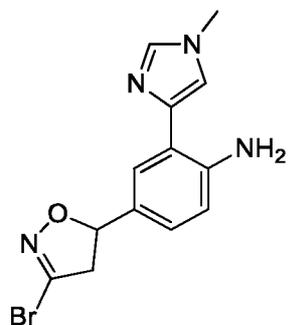
Стадия 2: 2-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-виниланилин



[00787] К раствору 4-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилина (1 г, 3,25 ммоль, 82,0%, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 6,51 ммоль, 1,10 мл, 2 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и H₂O (6 мл) прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (237,99 мг, 325,25 мкмоль, 0,1

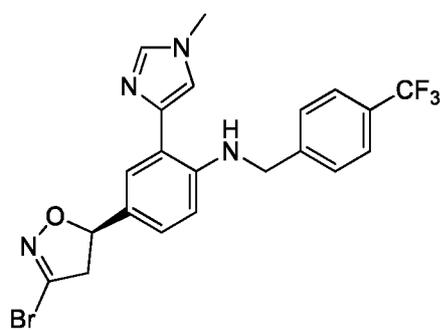
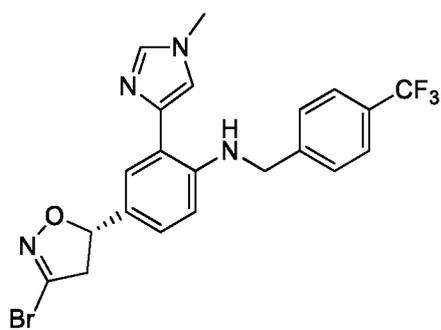
экв.) и Cs_2CO_3 (3,18 г, 9,76 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 0/1, R_f = 0,35) с получением 2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-виниланилина (500 мг, 2,16 ммоль, выход 66,4%, чистота 86,0%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,55 (дд, J = 11,0, 17,6 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 5,53 (дд, J = 1,2, 17,6 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 1,0, 10,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 200,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилин



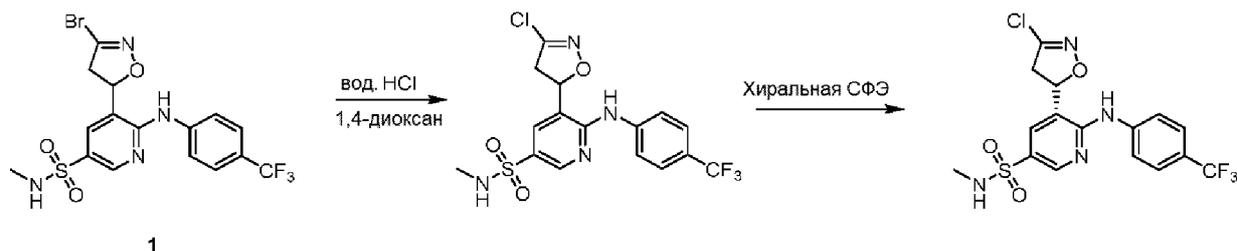
[00788] К раствору 2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-виниланилина (500 мг, 2,16 ммоль, 86,0%, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) прибавляли NaHCO_3 (1,81 г, 21,58 ммоль, 839,35 мкл, 10 экв.) и оксим дибромметанона (656,59 мг, 3,24 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 0/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 0/1, R_f = 0,20) с получением 4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилина (150 мг, 434,35 мкмоль, выход 20,1%, чистота 93,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,47 (с, 1H), 7,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,01–6,99 (м, 1H), 6,71 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 3,80–3,71 (м, 3H), 3,51 (дд, J = 10,8, 17,3 Гц, 1H), 3,23 (дд, J = 9,8, 17,3 Гц, 1H), 2,98–1,99 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 321,1, 323,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-[(5S)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилин и 4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилин

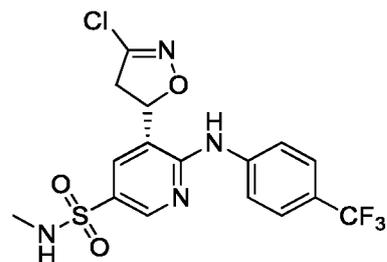


[00789] К раствору 4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)анилина (120 мг, 347,48 мкмоль, 93,0%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли ДИЭА (134,73 мг, 1,04 ммоль, 181,57 мкл, 3 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (166,12 мг, 694,95 мкмоль, 107,17 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением продукта. Продукт разделяли с помощью СФЭ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 60%-60%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали с получением 4-[(5S)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (24,61 мг, 50,72 мкмоль, выход 14,6%, чистота 98,8%, СФЭ: R_t = 2,248, ee = 100%, [α]^{26,8}_D = +140,000 (MeOH, c = 0,180 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 10,2 Гц, 3H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 2,1, 8,5 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,57 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,50 (дд, J = 10,7, 17,4 Гц, 1H), 3,23 (дд, J = 9,8, 17,3 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 478,9, 480,9 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали с получением 4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]анилина (24,58 мг, 50,61 мкмоль, выход 14,6%, чистота 98,7%, СФЭ: R_t = 3,301, ee = 100%, [α]^{26,8}_D = -198,71 (MeOH, c = 0,155 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,54 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,49 (д, J = 9,2 Гц, 3H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,57 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,50 (дд, J = 10,8, 17,3 Гц, 1H), 3,23 (дд, J = 9,8, 17,3 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 478,9, 480,9 [M+H]⁺.

Т-Е-21 и Т-Е-22 (изомеры Т-Е-30)

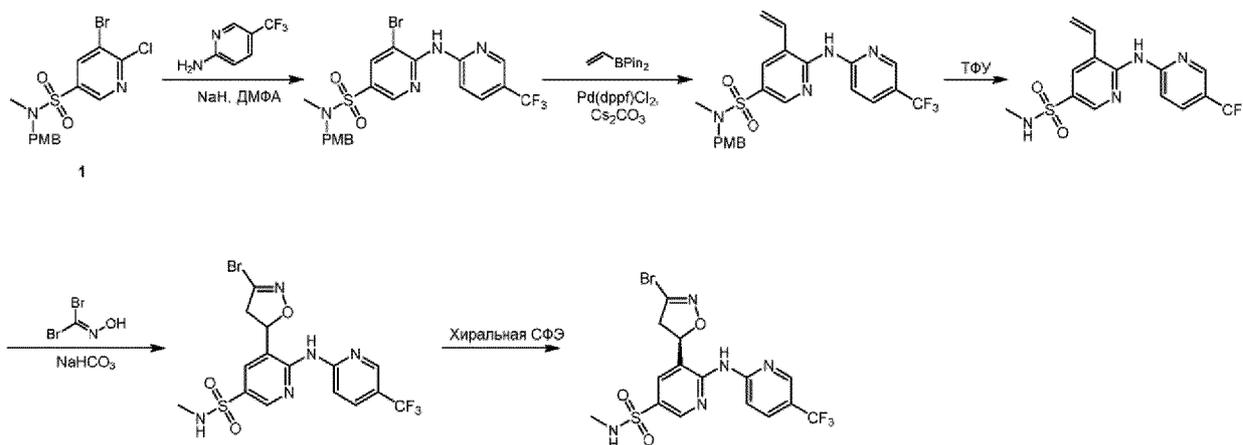


Стадия _____ 1: **(S)-5-(3-Хлор-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамид**

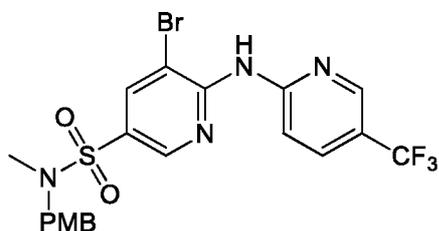


[00790] К раствору 5-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (185 мг, 366,70 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли HCl (4 М, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 16 ч. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали водой (10 мл), pH доводили до 8 с помощью насыщ. водного NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,71) с получением продукта, который разделяли с помощью хиральной СФЭ (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 35%-35%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением (S)-5-(3-хлор-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-N-метил-6-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида (43,65 мг, 97,09 мкмоль, выход 26,5%, чистота 96,7%, СФЭ: R_t = 1,279, ee = 99,4%, [α]^{24,4}_D = -24,24 (MeOH, c = 0,0825 г/100 мл) в виде белого твердого вещества ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,71 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 3H), 7,64-7,58 (м, 2H), 5,84 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 4,41 (шир. с, 1H), 3,62-3,41 (м, 2H), 2,71 (д, J = 5,3 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 435,0 [M+H]⁺.

Т-Е-23 и Т-Е-24 (изомеры Т-Е-31)

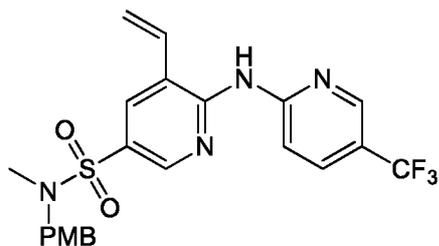


Стадия 1: 5-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамид



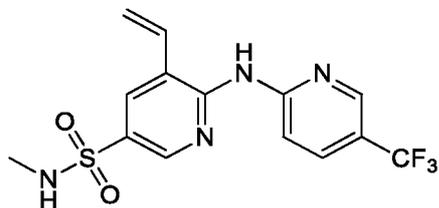
[00791] К раствору 5-(трифторметил)пиридин-2-амина (91,11 мг, 562,00 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (3 мл) прибавляли NaH (59,94 мг, 1,50 ммоль, чистота 60%, 4 экв.) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Прибавляли 5-бром-6-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-3-сульфонамид (160 мг, 374,67 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку прибавляли MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и осадок промывали MeOH (3 мл x 2). Твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением 5-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамида (160 мг, 301,12 мкмоль, выход 80,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,21 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,68 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,28-8,19 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,93 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 533,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамид



[00792] К раствору 5-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамида (260 мг, 489,32 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (1 мл) прибавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (301,45 мг, 1,96 ммоль, 331,99 мкл, 4 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (35,80 мг, 48,93 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (318,86 мг, 978,64 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,35) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (200 мг, 409,62 мкмоль, выход 83,7%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,69 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01–7,91 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,95–6,86 (м, 2H), 6,82 (дд, *J* = 11,0, 17,3 Гц, 1H), 5,86 (д, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,74 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,66 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 479,6 [M+H]⁺.

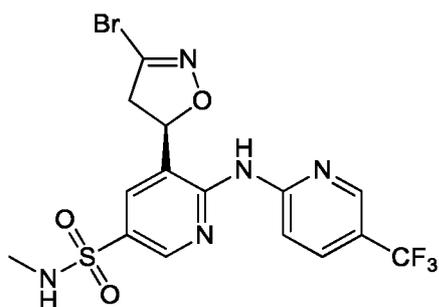
Стадия 3: ***N*-Метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамид**



[00793] К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (200 мг, 409,62 мкмоль, чистота 98%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (1,51 г, 13,24 ммоль, 980,00 мкл, 32,31 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. Растворитель удаляли, получая *N*-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамид (140 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.

8,71 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,94 (д, $J = 16,9$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 359,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 5-[(5S)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамид и 5-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамид



[00794] К раствору N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-винилпиридин-3-сульфонамида (140 мг, 390,69 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) прибавляли NaHCO₃ (328,22 мг, 3,91 ммоль, 151,95 мкл, 10 экв.) и оксим дибромметанона (158,49 мг, 781,38 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,32) с получением продукта, который разделяли с помощью хиральной СФЭ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 55%-55%) с получением Пика 1 и Пика 2. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-N-метил-6-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиридин-3-сульфонамида (39,4 мг, 81,48 мкмоль, выход 20,9%, чистота 99,3%, СФЭ: R_f = 4,427, ee = 99,9%, $[\alpha]^{24,5}_D = +39,22$ (MeOH, c = 0,051 г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,73 (с, 1H), 8,68-8,55 (м, 2H), 8,14-8,07 (м, 1H), 8,06-7,98 (м, 2H), 7,63 (к, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J = 7,9, 11,0$ Гц, 1H), 3,92 (дд, $J = 11,0, 17,5$ Гц, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 2,45 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), ЭС-ЖХМС m/z 480,1 $[M+H]^+$.

Пример 4. Действие ингибитора TEAD T-A-32, ингибитора MEK траметиниба и их комбинации на рост опухоли HCT-116 в мышинной модели ксенотрансплантата колоректальной карциномы человека с мутацией HCT116 KRAS G13D

[00795] Это исследование определило противоопухолевую активность *in vivo* T-A-32, вводимого в комбинации с траметинибом, ингибитором MEK. Эта комбинация была протестирована на иммунодефицитных бестимусных мышях (Nu/Nu), несущих

ксенотрансплантаты колоректальной карциномы человека HCT-116. HCT116 был выбран в качестве модели ксенотрансплантата, потому что HCT116 содержит мутацию KRAS G13D. Результаты показали, что T-A-32 в комбинации с траметинибом обладает значительной противоопухолевой активностью по сравнению с контрольным носителем и любым агентом в отдельности у самок мышей Nu/Nu, несущих привитые ксенотрансплантаты колоректальной карциномы человека HCT116.

[00796] Самкам мышей Nu/Nu в возрасте от шести до восьми недель подкожно вводили 1×10^6 опухолевых клеток колоректальной карциномы человека HCT116 в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с помощью штангенциркуля и рассчитывали средний объем опухоли (СОО). Когда СОО достигал около 150-200 мм³, около через десять (10) дней после инокуляции клеток, животных рандомизировали в группы лечения (n = 10/группа) и перорально (перорально) вводили либо контрольный носитель (5% ДМСО + 95 % ПЭГ 400 (носитель 1) + 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,2% твин-80 (носитель 2)) или T-A-32 в дозе 75 мг/кг, или траметиниб в дозе 0,5 мг/кг один раз в день (перорально) в течение четырнадцати (14) дней.

[00797] Размер опухоли и массу тела измеряли дважды, и исследование прекращали, когда средний размер опухолей контрольного носителя составлял около 2000 мм³. Процент TGI рассчитывали на 14-й день, когда контрольный СОО достигал максимально допустимого объема опухоли. Для каждой группы определяли среднее максимальное изменение массы тела.

[00798] Как показано в настоящем документе, лечение T-A-32, вводимым перорально в дозе 75 мг/кг QD (один раз в день) в комбинации с траметинибом в количестве 0,5 мг/кг, приводило к значительной противоопухолевой активности по сравнению с контрольным носителем (TGI = 78%; p < 0,0001). Соответственно, как показано на Фиг. 3, комбинация T-A-32 и траметиниба показала синергетическое подавление роста опухоли.

Пример 5. Действие ингибитора TEAD T-A-32, ингибитора MEK траметиниба и их комбинации на рост опухоли A549 в мышинной модели с ксенотрансплантатом рака легкого человека A549 KRAS G12S

[00799] Это исследование определило противоопухолевую активность *in vivo* T-A-32, вводимого в комбинации с траметинибом, ингибитором MEK. Эта комбинация была протестирована на иммунодефицитных бестимусных мышах (Nu/Nu), несущих ксенотрансплантаты рака легкого человека A549. A549 был выбран в качестве модели ксенотрансплантата, потому что клетки A549 несут мутацию KRAS G12S. Результаты показали, что T-A-32 в комбинации с траметинибом обладает значительной

противоопухолевой активностью по сравнению с контрольным носителем и любым агентом в отдельности у самок мышей Nu/Nu, несущих привитые ксенотрансплантаты рака легкого человека A549.

[00800] Самкам мышей Nu/Nu в возрасте от шести до восьми недель инокулировали подкожно 5×10^6 клеток рака легкого человека A549 в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с помощью штангенциркуля и рассчитывали средний объем опухоли (COO). Когда COO достигал около 150-200 мм³, около через восемь (8) дней после инокуляции клеток, животных рандомизировали в группы лечения (n = 8/группа) и перорально (перорально) вводили либо контрольный носитель (5% ДМСО + 95 % ПЭГ 400 (носитель 1) + 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,2% твин-80 (носитель 2)) или Т-А-32 в дозе 75 мг/кг, или траметиниб в дозе 1,0 мг/кг один раз в день (перорально) в течение двадцати пяти (25) дней.

[00801] Размер опухоли и массу тела измеряли дважды в неделю и все лечение заканчивалось на 25-й день. Процент TGI рассчитывали на 25-й день, когда контрольный COO достигал максимально допустимого объема опухоли. Для каждой группы определяли среднее максимальное изменение массы тела.

[00802] Как показано в настоящем документе, лечение Т-А-32, вводимым перорально в дозе 75 мг/кг QD (один раз в день) в комбинации с траметинибом в количестве 1,0 мг/кг, приводило к значительной противоопухолевой активности по сравнению с контрольным носителем (TGI = 83%; p < 0,0001). Соответственно, как показано на Фиг. 4, комбинация Т-А-32 и траметиниба показала синергетическое подавление роста опухоли.

Пример 6. Действие ингибитора TEAD Т-А-32, ингибитора MEK траметиниба и их комбинации на рост опухоли LoVo в мышинной модели ксенотрансплантата колоректальной аденокарциномы человека с мутацией LoVo KRAS G12D

[00803] Это исследование определило противоопухолевую активность *in vivo* Т-А-32, вводимого в комбинации с траметинибом, ингибитором MEK. Эта комбинация была протестирована на иммунодефицитных бестимусных мышцах (Nu/Nu), несущих ксенотрансплантаты колоректальной аденокарциномы человека LoVo. LoVo был выбран в качестве модели ксенотрансплантата, потому что клетки LoVo содержат мутацию KRAS G12D. Результаты показали, что Т-А-32 в комбинации с траметинибом обладает значительной противоопухолевой активностью по сравнению с контрольным носителем и любым агентом в отдельности у самок мышей Nu/Nu, несущих привитые ксенотрансплантаты колоректальной аденокарциномы человека LoVo.

[00804] Самкам мышей Nu/Nu в возрасте от шести до восьми недель подкожно вводили 5×10^6 опухолевых клеток колоректальной аденокарциномы человека LoVo в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с помощью штангенциркуля и рассчитывали средний объем опухоли (COO). Когда COO достигал около 150-200 мм³, около через восемь (8) дней после инокуляции клеток, животных рандомизировали в группы лечения (n = 10/группа) и перорально (перорально) вводили либо контрольный носитель (5% ДМСО + 95 % ПЭГ 400 (носитель 1) + 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,2% твин-80 (носитель 2)) или Т-А-32 в дозе 75 мг/кг, или траметиниб в дозе 1,0 мг/кг один раз в день (перорально) в течение двадцати восьми (28) дней.

[00805] Размер опухоли и массу тела измеряли дважды в неделю и все лечение заканчивалось на 28-й день. Процент TGI рассчитывали на 28-й день, когда контрольный COO достигал максимально допустимого объема опухоли. Для каждой группы определяли среднее максимальное изменение массы тела.

[00806] Как показано в настоящем документе, лечение Т-А-32, вводимым перорально в дозе 75 мг/кг QD (один раз в день) в комбинации с траметинибом в количестве 1,0 мг/кг, приводило к значительной противоопухолевой активности по сравнению с контрольным носителем (TGI = 75%; p < 0,0001). Соответственно, как показано на Фиг. 5, комбинация Т-А-32 и траметиниба показала синергетическое подавление роста опухоли.

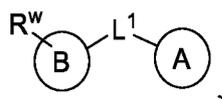
[00807] Хотя мы описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что базовые примеры можно изменить, получая другие варианты реализации, использующие соединения и способы согласно настоящему изобретению. Поэтому следует принимать во внимание, что сущность настоящего изобретения должна определяться заявкой и прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, представленными в качестве примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора EGFR.

2. Способ по п. 1, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы А:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

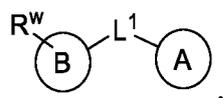
Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического

гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

3. Способ по п. 1, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы В:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$;

Кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

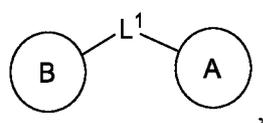
Кольцо B представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного

бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой головную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, оно необязательно образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В; и каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

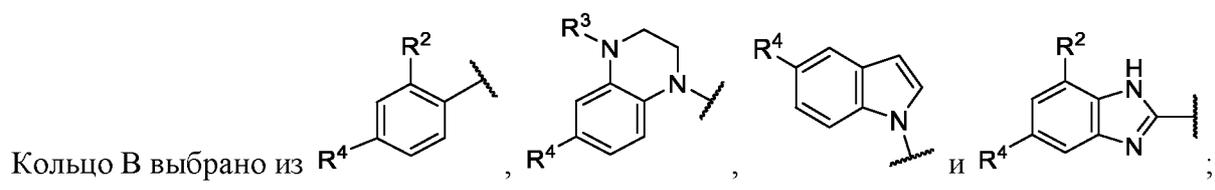
4. Способ по п. 1, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы С:

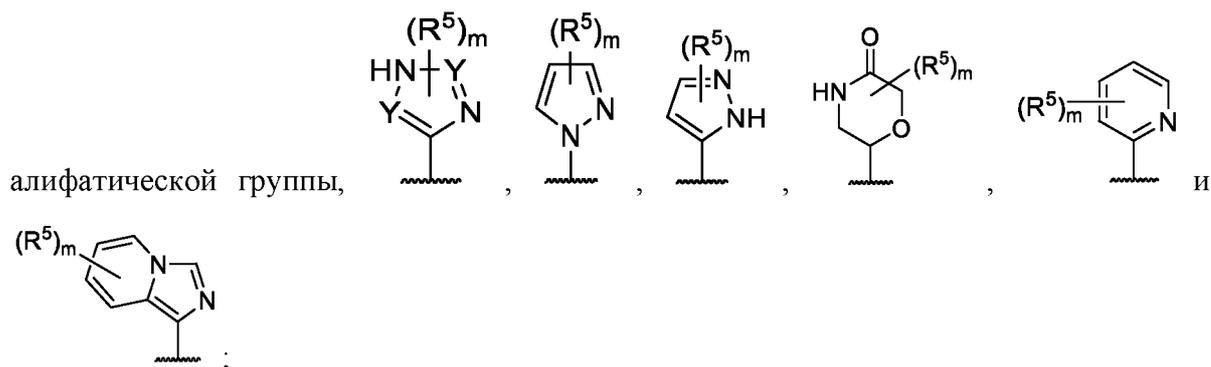


или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -N(R)-, -O- или -C(O)-;



каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$



каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;

R^3 представляет собой H, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

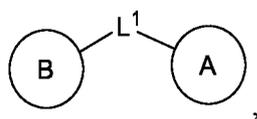
каждый R^5 независимо представляет собой R, $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

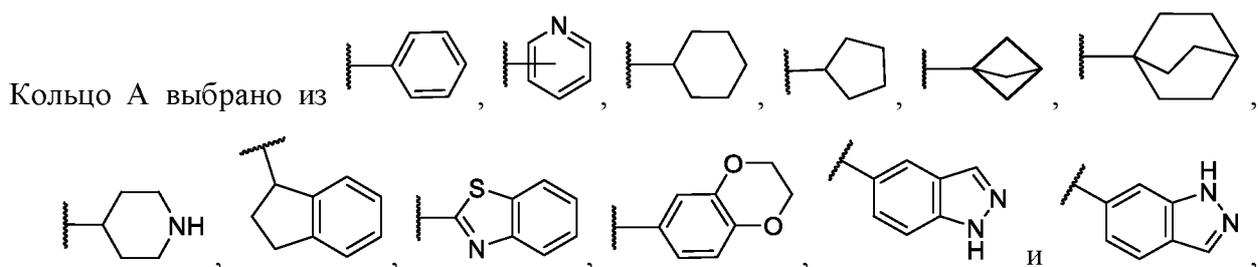
5. Способ по п. 1, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

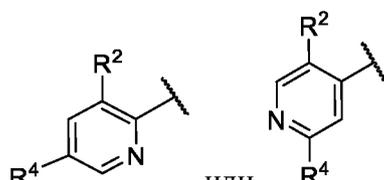
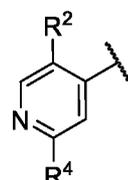
Формулы D:

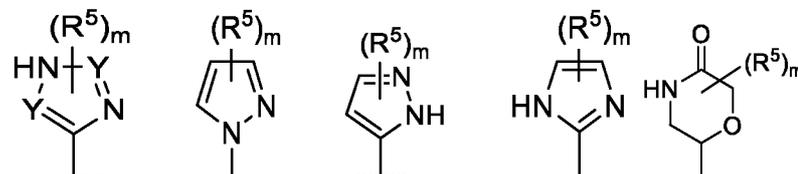
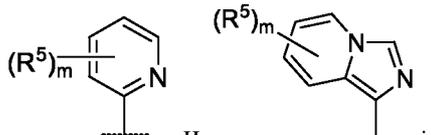


или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;

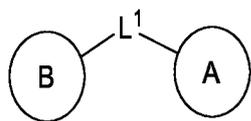
Кольцо А выбрано из ,
каждое из которых необязательно замещено;

Кольцо В равно  или  ;
каждый R² независимо выбран из -OR, -C(O)NR₂, необязательно замещенной -C₁₋₆

алифатической группы, ,
 и ;

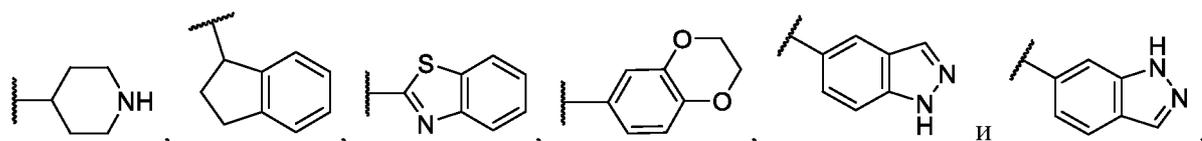
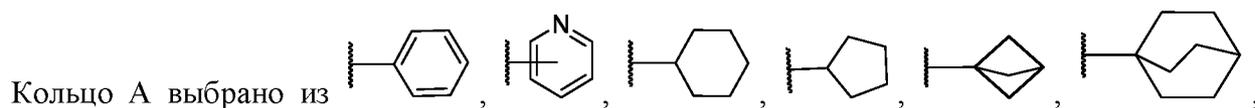
каждый Y независимо представляет собой N или CR⁵;
каждый R⁴ независимо представляет собой -S(O)₂NR₂, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, -C(O)R или
необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу;
каждый R⁵ независимо представляет собой R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно
замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода или серы;
каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и
каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆
алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или
частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно
замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный
моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из азота, кислорода или серы.

6. Способ по п. 1, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение
Формулы Е:

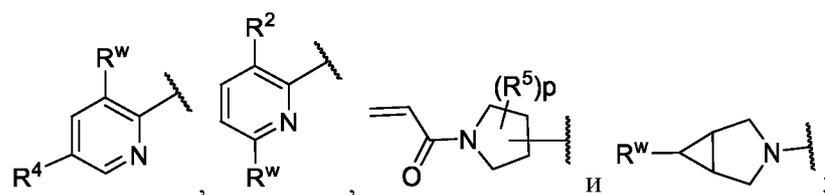
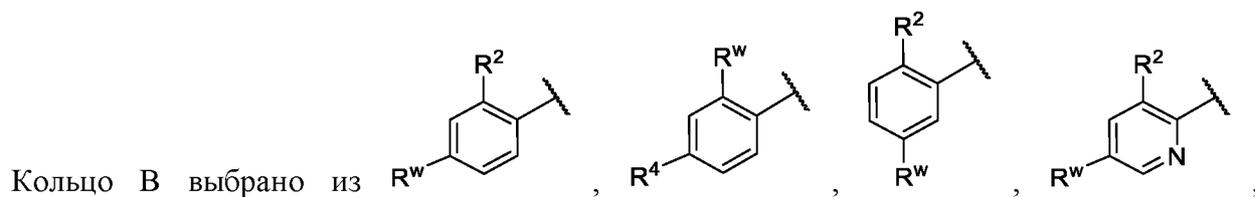


или его фармацевтически приемлемую соль, где

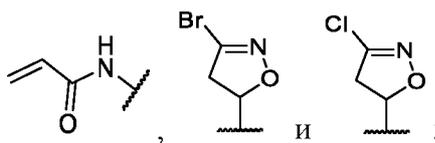
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;



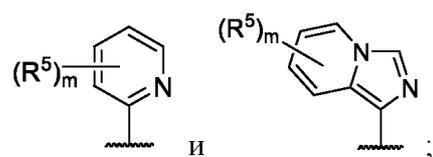
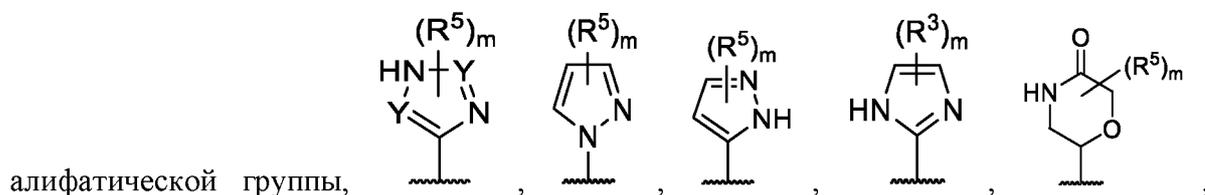
каждое из которых необязательно замещено;



каждый из R^w независимо выбран из



каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$



каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;

каждый R^3 независимо представляет собой H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^5 независимо представляет собой R , $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H , необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором ингибитор EGFR выбран из цетуксимаба, нецитумумаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба и матузумаба.

8. Способ по любому из пп. 1-6, в котором ингибитор EGFR выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, нератиниба, вандетаниба, афатиниба, бригаиниба, дакомитиниба и икотиниба.

9. Способ по любому из пп. 1-8, дополнительно включающий введение ингибитора MEK.

10. Способ по п. 9, в котором ингибитор MEK выбран из рефаметиниба, селуметиниба, траметиниба и кобиметиниба.

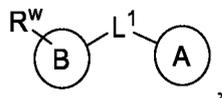
11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором рак представляет собой рак, устойчивый к мутации EGFR.

12. Способ по п. 11, в котором рак представляет собой рак легкого, устойчивый к мутации EGFR, или НМКРЛ, устойчивый к мутации EGFR.

13. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора TEAD и ингибитора МЕК.

14. Способ по п. 13, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы А:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L¹ представляет собой C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

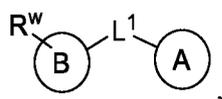
Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

15. Способ по п. 13, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы В:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

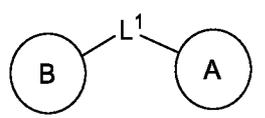
Кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо B представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического

гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

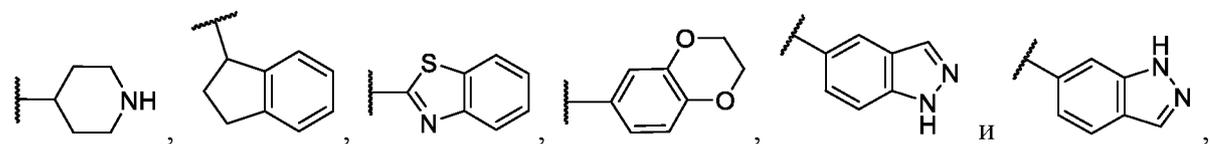
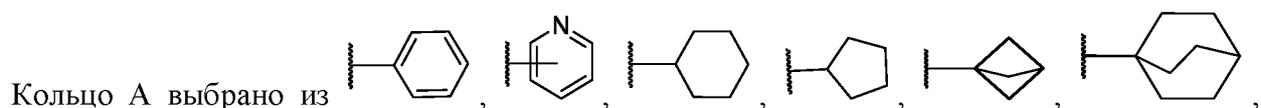
R^w представляет собой головную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, оно необязательно образует спиробициклическое кольцо с Кольцом В; и каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

16. Способ по п. 13, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение **Формулы С**:

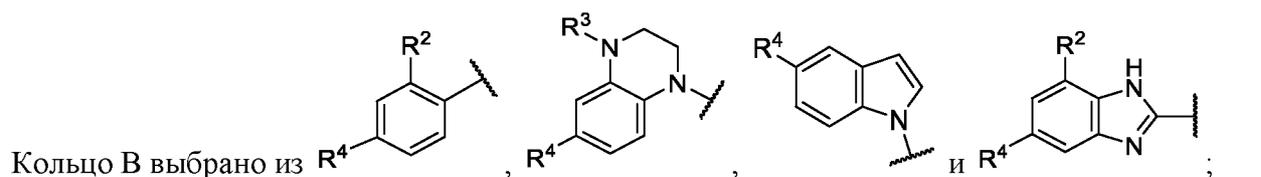


или его фармацевтически приемлемую соль, где

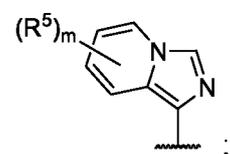
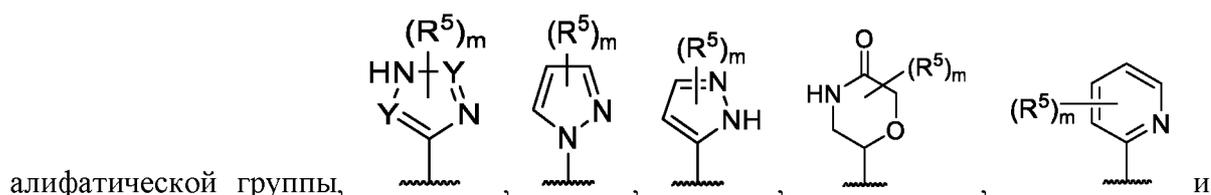
L^1 представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -N(R)-, -O- или -C(O)-;



каждое из которых необязательно замещено;



каждый R^2 независимо выбран из -OR, -C(O)NR₂, необязательно замещенной -C₁₋₆



каждый Y независимо представляет собой N или CR⁵;

R³ представляет собой H, -C(O)R или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу;

каждый R⁴ независимо представляет собой -S(O)₂NR₂, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, -C(O)R или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу;

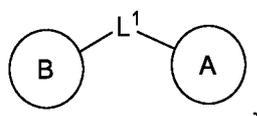
каждый R⁵ независимо представляет собой R, -CN, -C(O)R, -C(O)NR₂ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

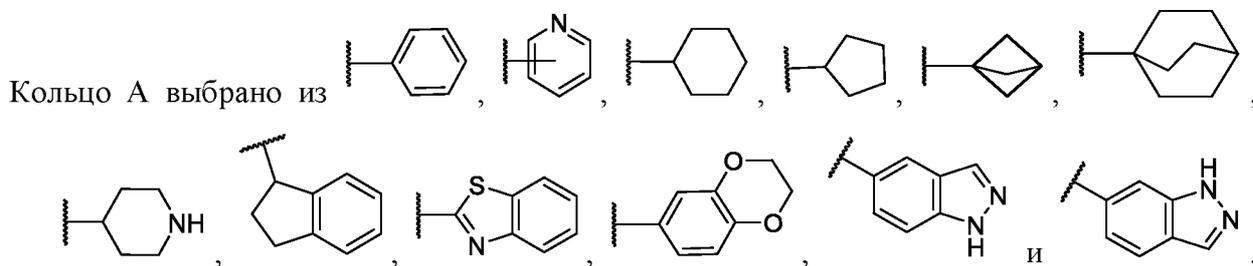
17. Способ по п. 13, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение

Формулы D:

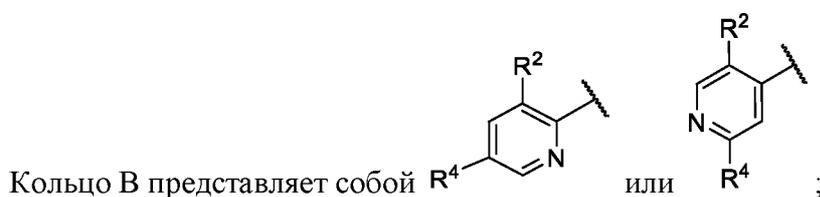


или его фармацевтически приемлемую соль, где

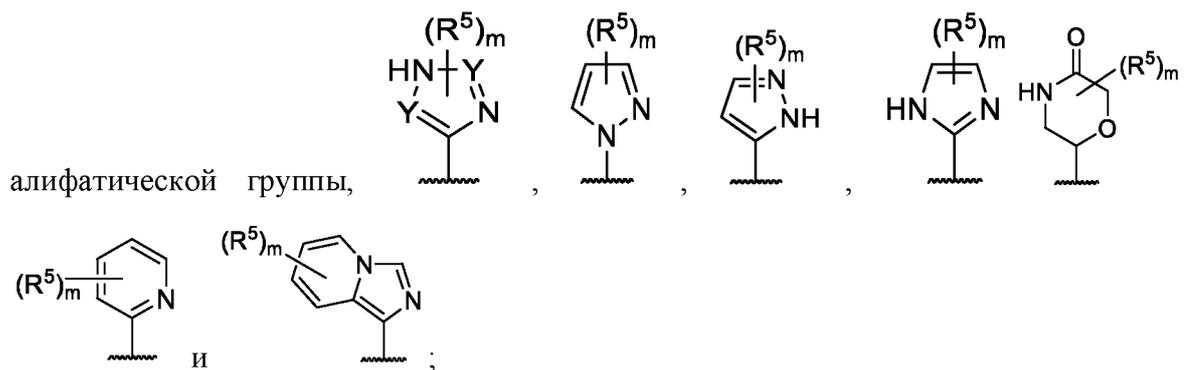
L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -N(R)-, -O- или -C(O)-;



каждое из которых необязательно замещено;



каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$



каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;

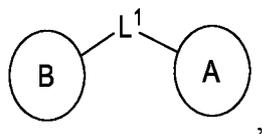
каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;

каждый R^5 независимо представляет собой R , $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2; и

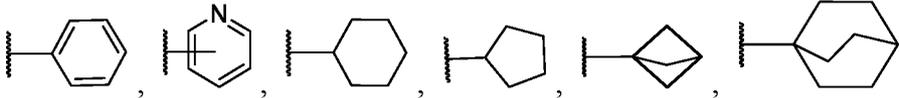
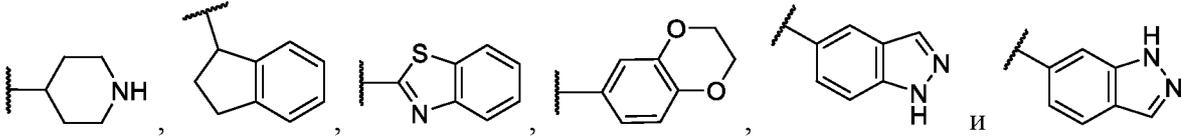
каждый R независимо представляет собой H , необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

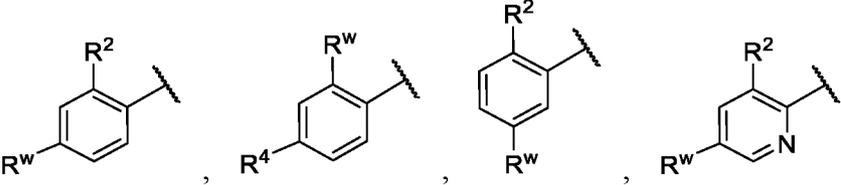
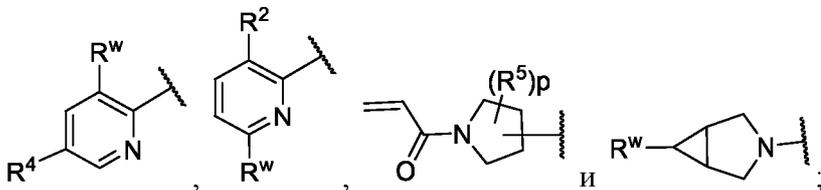
18. Способ по п. 13, в котором ингибитор TEAD представляет собой соединение
Формулы E:

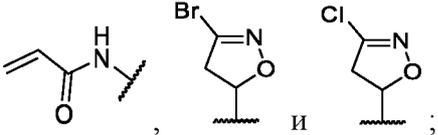


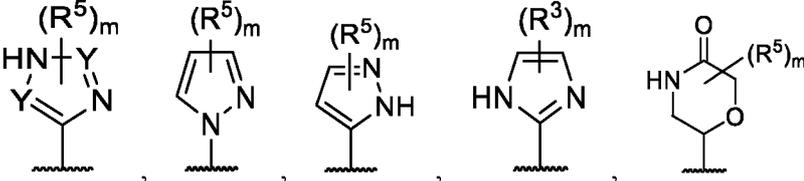
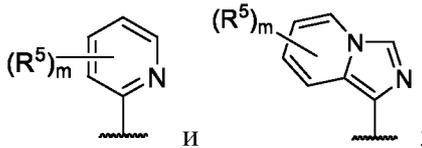
или его фармацевтически приемлемую соль, где

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную углеводородную цепь, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-N(R)-$, $-O-$ или $-C(O)-$;

Кольцо А выбрано из , ,
каждое из которых необязательно замещено;

Кольцо В выбрано из , ,

каждый из R^w независимо выбран из ,
каждый R^2 независимо выбран из $-OR$, $-C(O)NR_2$, необязательно замещенной $-C_{1-6}$

алифатической группы, ,
,

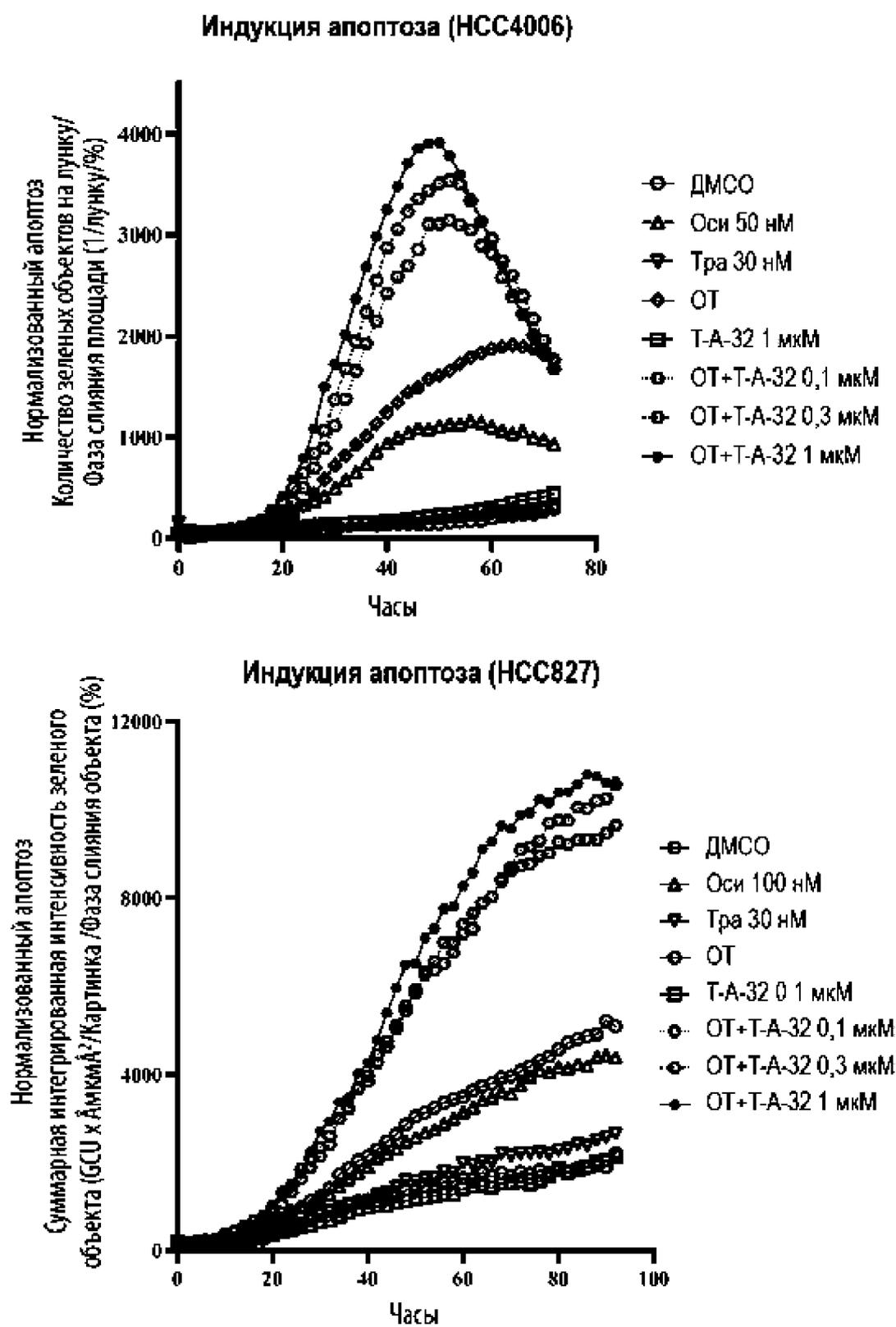
каждый Y независимо представляет собой N или CR^5 ;
каждый R^3 независимо представляет собой H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;
каждый R^4 независимо представляет собой $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу;
каждый R^5 независимо представляет собой R , $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$ или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;
каждый m независимо равен 0, 1 или 2;
 p равен 0, 1 или 2; и

каждый R независимо представляет собой H, необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или необязательно замещенный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

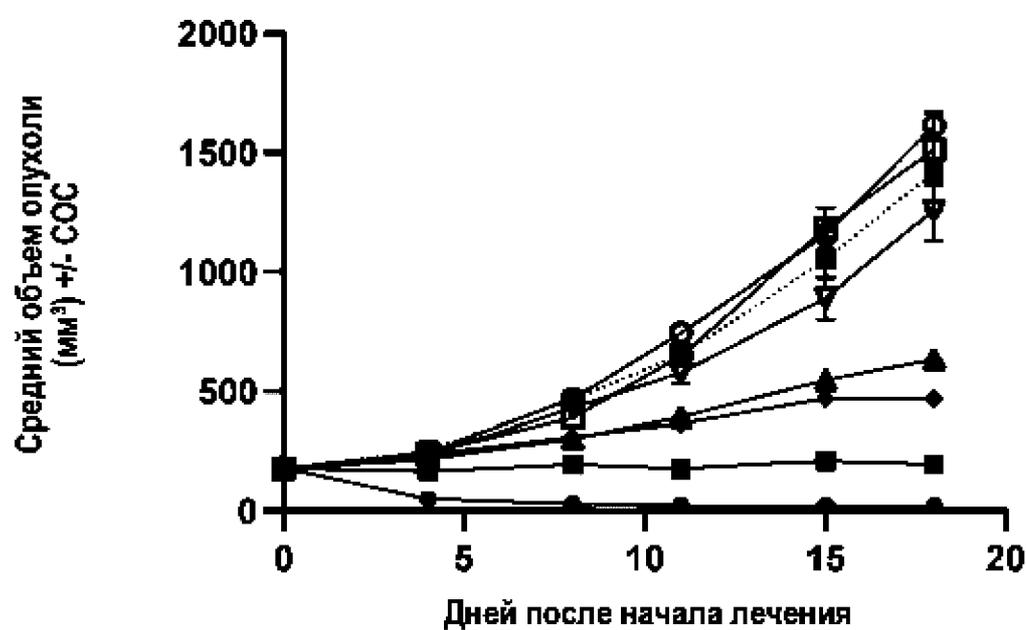
19. Способ по любому из пп. 13-18, в котором ингибитор MEK выбран из рефаметиниба, селуметиниба, траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, мирдаметиниба и пимасертиба.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией KRAS.

21. Способ по п. 20, в котором рак с мутацией KRAS содержит одну или несколько мутаций KRAS, выбранных из мутации KRAS G12C, мутации KRAS G12D, мутации KRAS G12V и мутации KRAS G13.

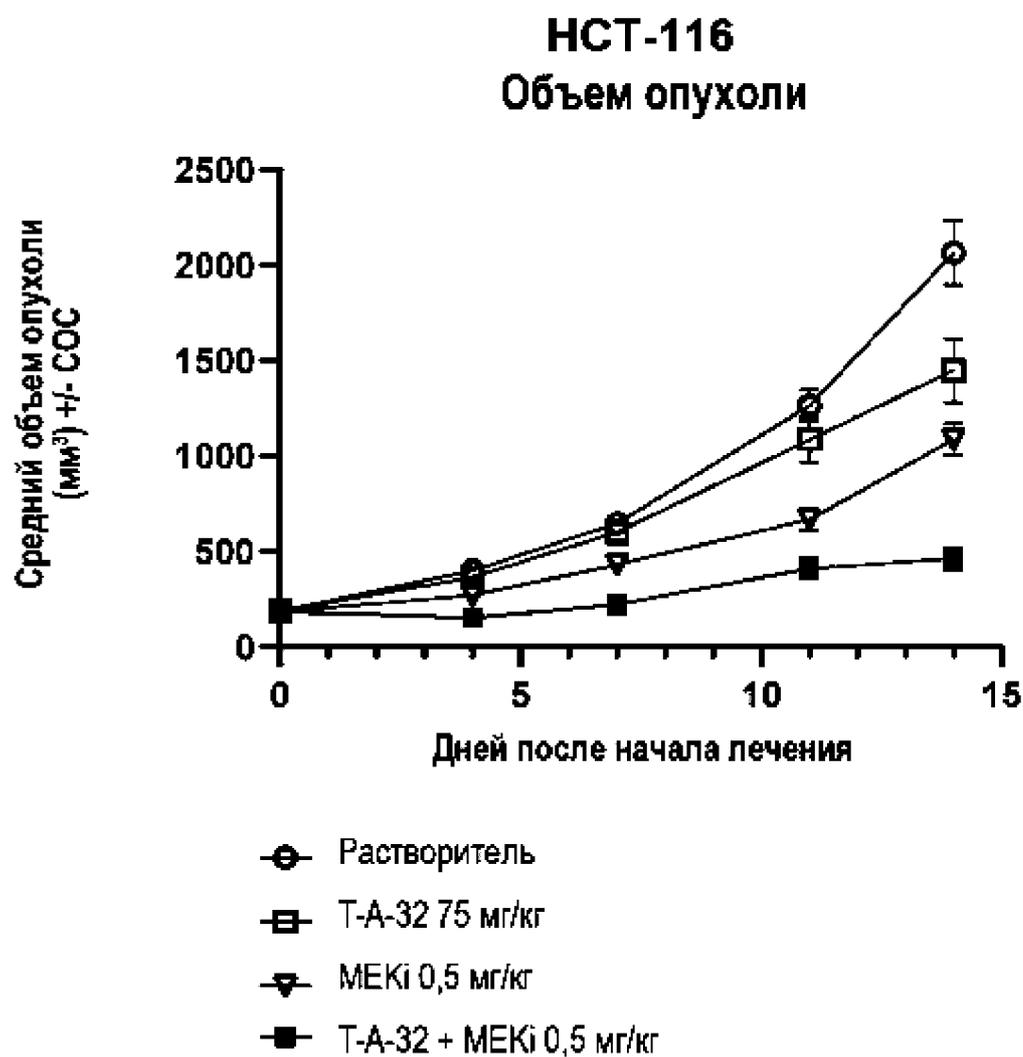


H1975 Объем опухоли



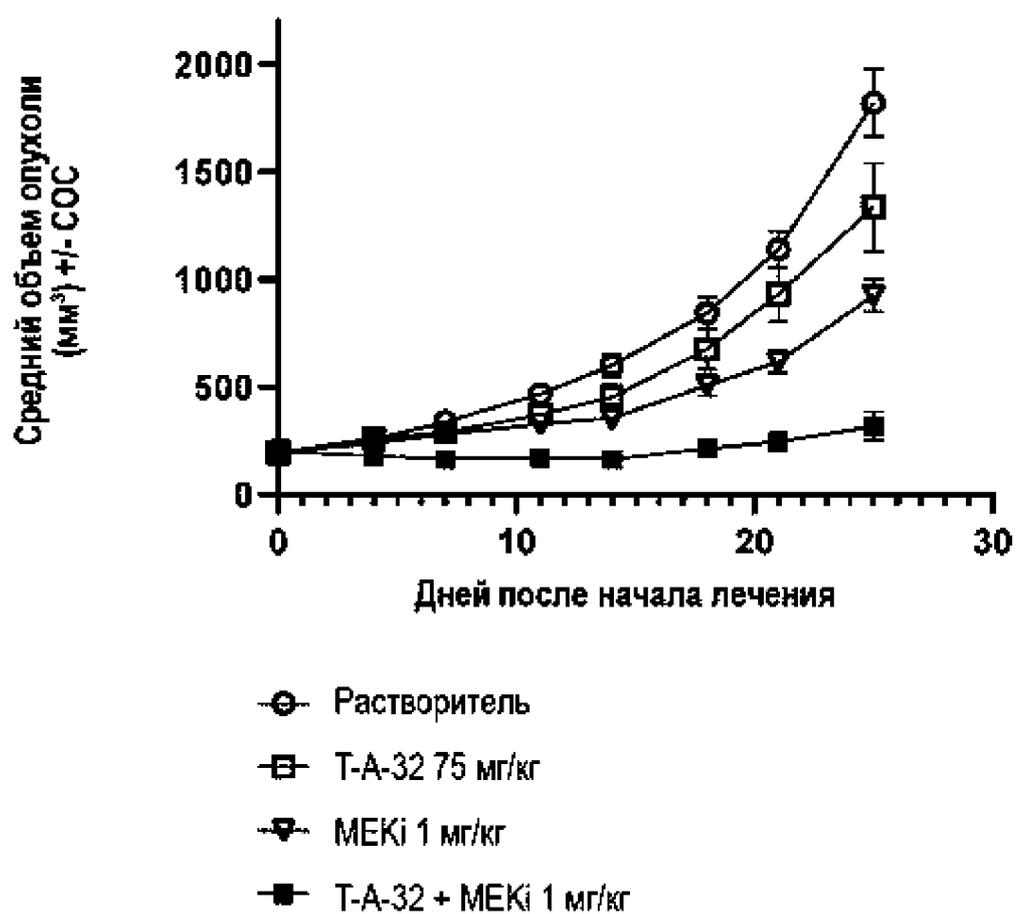
- Растворитель
- T-A-32 75 мг/кг
- ▽ MEKi 1 мг/кг
- ▲ EGFRi 2,5 мг/кг
- T-A-32 + MEKi
- T-A-32 + EGFRi
- ◆ MEKi + EGFRi
- T-A-32 + MEKi + EGFRi

Фиг. 2



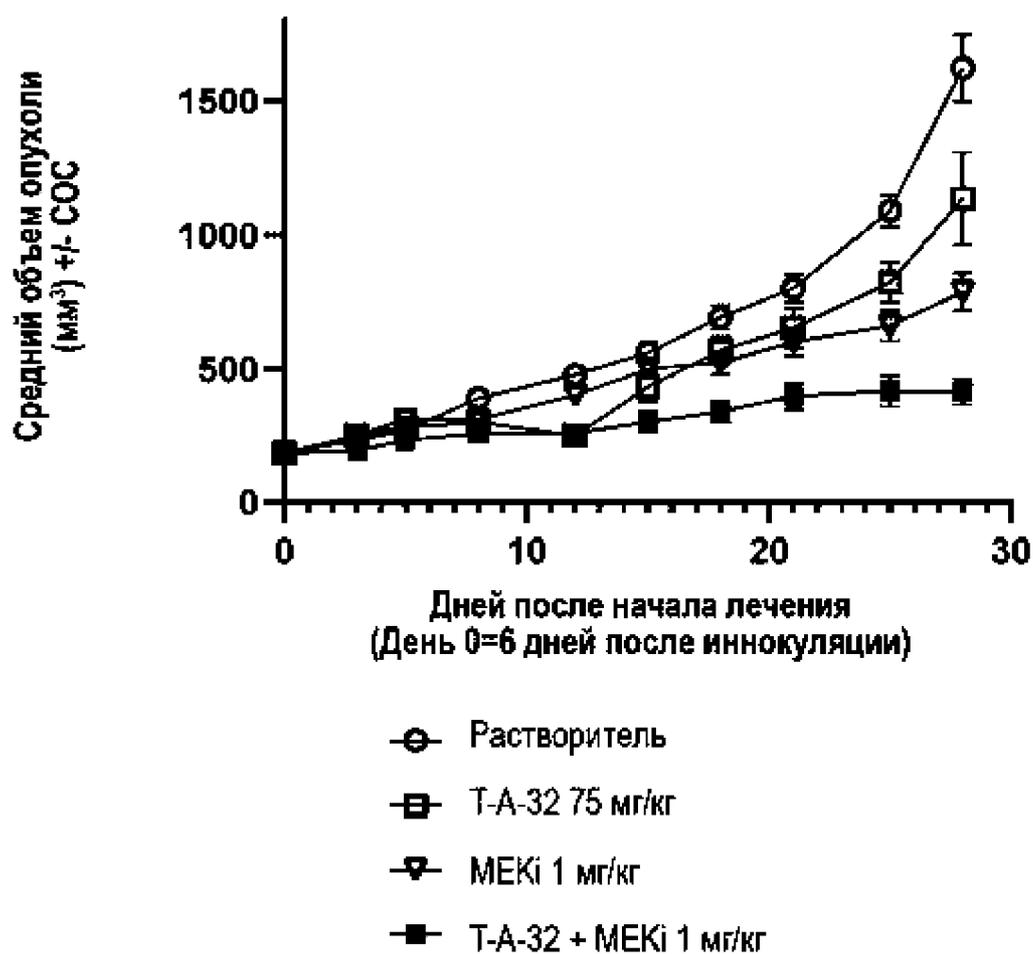
Фиг. 3

A549 Объем опухоли



Фиг. 4

LoVo
(Колоректальный рак человека)
Объем опухоли



Фиг. 5